

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
Departamento de Psicobiología



**INSOMNIO CRÓNICO: SUBTIPOS BASADOS EN
HALLAZGOS POLISOMNOGRÁFICOS,
PSICOPATOLÓGICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Julio Fernández Mendoza

Bajo la dirección de los doctores

María José Ramos Platón
Antonio Vela Bueno

Madrid, 2010

ISBN: 978-84-693-8335-3

© Julio Fernández Mendoza, 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

INSOMNIO CRÓNICO:

**SUBTIPOS BASADOS EN HALLAZGOS POLISOMNOGRÁFICOS,
PSICOPATOLÓGICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS**



TESIS DOCTORAL

Autor:

Julio Fernández Mendoza

Directores:

María José Ramos Platón

Antonio Vela Bueno

Madrid, 2010

*“Nada puede convertirse en dogma sobre la base exclusiva de la fisiología,
todo debe confirmarse por la observación clínica y ser sancionado por ella:
la fisiología debe desempeñar la misión de consejero,
nunca la de juez que dicta sentencia”*

Iván P. Pávlov

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la inestimable y constante ayuda de mis directores de Tesis Doctoral, la Profesora María José Ramos Platón (Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid) y el Profesor Antonio Vela Bueno (Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid), sin los que hubiera sido imposible llevar a cabo esta investigación. A ellos quiero agradecer la atención constante, la orientación teórica y el esfuerzo dedicado a mi formación durante todos estos años. Con todo el respeto que les tengo: muchísimas gracias.

Han sido decisivas en la elaboración de esta Tesis Doctoral las ayudas predoctorales recibidas de la Universidad Complutense de Madrid (*Programa de Formación de Personal Investigador y de Estancias Breves en el Extranjero*) y del Penn State College of Medicine de Hershey, Pensilvania (*Short-term Research Scholarships*).

Also, I would like to thank all the staff of the *Sleep Research and Treatment Center* (Department of Psychiatry, Penn State College of Medicine, Hershey, PA, USA) for their warm welcome and help since the first day. I am deeply indebted with Dr. Alexandros N. Vgontzas for his invaluable mentorship that has truly changed my research thinking, with Dr. Edward O. Bixler whose constant feedback was always extremely helpful (*“Keep It Simple Stupid”*), and with Dr. Susan Calhoun whose mindfulness was essential during my stays in Hershey.

Debo un agradecimiento muy especial a Sara Olavarrieta Bernardino (Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, UAM), por su amistad, apoyo y motivación para que nunca tirara la toalla y, sobre todo, por soportar que me quedase dormido durante los registros de sueño. Me siento afortunado por trabajar contigo.

También, ha sido muy enriquecedor el trabajo realizado junto con el Dr. Alfredo Rodríguez Muñoz (Departamento de Psicología Biológica y de la Salud, UAM) y el Profesor Juan José de la Cruz Troca (Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, UAM) con los que espero seguir resolviendo grandes dudas metodológicas y continuar trabajando juntos.

De un modo especial, quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Fernando Fernández González (neurofisiología), al Dr. Fernando Seijo Fernández (neurocirugía) y a la Dra. Beatriz Lozano Aragonese (neurofisiología), todos ellos del Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo), por tratarme como a uno más y dedicar parte de su tiempo asistencial a mi formación en polisomnografía y electrofisiología cerebral profunda en seres humanos.

Asimismo, quiero agradecer a los profesores del programa de Doctorado de Psicobiología (UCM), del Master en Psicología Clínica y de la Salud (UCM), del Master en Sueño, Fisiología y Medicina (Universidad Pablo de Olavide) y del proyecto “Marie Curie” *Training in Sleep Research and Sleep Medicine* (European Sleep Research Society – European Union) por ayudarme directamente o indirectamente a integrar la fisiología con la observación clínica.

Por último, y no por ello con menos sentimiento, agradezco de todo corazón a mi familia, a mis padres, a mi hermano y a Regina, el amor, el cariño y el apoyo que me han dado y la ilusión y el respeto que han demostrado durante todos estos años.

“Mi vida es un fragmento”

Mijaíl A. Bakunin

ÍNDICE

Capítulo 1: Neurobiología del Sueño y la Vigilia	1
1.1. Introducción	3
1.2. Mecanismos de regulación de la vigilia y el sueño	4
1.2.1. Activación general del organismo y estados de hiperactivación	4
1.2.2. Control neural de la vigilia	14
1.2.3. Control neural del sueño	16
1.3. Regulación circadiana de la vigilia y el sueño	24
1.3.1. Variaciones circadianas del nivel de activación	24
1.3.2. Control neural de la alternancia circadiana	27
1.3.3. Modelo de los dos procesos	29
1.4. Aproximación psicobiológica al estudio del insomnio crónico	31
Capítulo 2: Insomnio, Alcance del Problema	37
2.1. Epidemiología	39
2.1.1. Definición y delimitación conceptual	39
2.1.2. Prevalencia y extensión del problema	40
2.2. Salud pública	42
2.2.1. El insomnio como factor de riesgo	42
2.2.2. Impacto psicosocial y socioeconómico	48
Capítulo 3: Características Clínicas del Insomnio	51
3.1. Características clínicas y diagnóstico	53
3.1.1. Status nosológico del insomnio	53
3.1.2. Características clínicas del insomnio	55
3.1.3. Estudios polisomnográficos del insomnio	56
3.1.4. Insomnio objetivo e insomnio subjetivo	66
3.1.5. Clasificaciones diagnósticas y criterios diagnósticos	70
3.2. Insomnio y privación de sueño	74
3.2.1. Somnolencia y fatiga	76
3.2.2. Correlatos emocionales, cognitivos y conductuales	78
Capítulo 4: Fisiopatología del Insomnio Crónico	81
4.1. Introducción	83
4.1.1. El insomnio como alteración circadiana	83
4.1.2. El insomnio como alteración en la homeostasis del sueño	84
4.2. El insomnio como trastorno por hiperactivación	85
4.2.1. Sistema Nervioso Central	85
4.2.1.1. Polisomnografía nocturna y diurna	85
4.2.1.2. Análisis espectral del EEG durante el sueño y la vigilia	87
4.2.1.3. Patrón cíclico alternante del EEG durante el sueño	89
4.2.1.4. Potenciales evocados	90
4.2.1.5. Neuroimagen	93
4.2.2. Sistema Neuroendocrino	95
4.2.3. Sistema Neurovegetativo	99

4.2.4. Sistema Inmunitario.....	103
4.2.5. Funciones Cognitivo-Emocionales.....	105
4.3. Hiperactivación fisiológica y medidas objetivas del sueño en el insomnio	107
4.4. Principales modelos fisiopatológicos	113
4.4.1. Hipótesis de la internalización.....	114
4.4.2. Modelo de la hiperactivación	115
4.4.3. Modelo conductual	116
4.4.4. Modelo cognitivo y cognitivo-conductual.....	117
4.4.5. Modelo neurocognitivo	122
4.4.6. Modelo de la inhibición.....	124
 Capítulo 5: Etiología del Insomnio Crónico.....	127
5.1. Introducción	129
5.2. El modelo general de las “3 P”	129
5.2.1. Orígenes y delimitación conceptual	129
5.2.2. Factores que predisponen al insomnio.....	130
5.2.3. Factores que precipitan el insomnio	141
5.2.4. Factores que perpetúan el insomnio	142
5.3. Insomnio primario, secundario y comórbido	143
5.4. Principales modelos etiológicos	145
5.4.1. Hipótesis de la internalización.....	145
5.4.2. Modelo de la hiperactivación	146
5.4.3. Modelo conductual	147
5.4.4. Modelo cognitivo y cognitivo-conductual.....	147
5.4.5. Modelo neurocognitivo	148
5.4.6. Modelo de la inhibición.....	148
 Capítulo 6: Personalidad e Insomnio Crónico.....	151
6.1. Introducción	153
6.2. Perfil de personalidad en el insomnio	153
6.3. Procesos cognitivos y emocionales en el insomnio	167
6.3.1. Mecanismos de afrontamiento del estrés.....	167
6.3.2. Preocupación, rumiación, y regulación emocional.....	168
6.3.3. Percepción distorsionada del sueño.....	172
6.3.4. Sesgos de atención.....	175
 Capítulo 7: Neuropsicología del Insomnio Crónico	179
7.1. Introducción	181
7.2. Rendimiento cognitivo, sueño normal y efectos de la privación de sueño.....	181
7.3. Funcionamiento diurno y quejas cognitivas en el insomnio	185
7.4. Rendimiento cognitivo en el insomnio	186
7.4.1. Divergencias y controversias de los primeros estudios	186
7.4.2. Avances en el estudio del rendimiento cognitivo en el insomnio	191
7.4.3. Cuestiones sin resolver y nuevas propuestas	195
7.5. Rendimiento cognitivo y medidas objetivas del sueño en el insomnio.....	200

Capítulo 8: Estructura General, Objetivos e Hipótesis	207
8.1. Estructura general	209
8.2. Marco teórico e hipótesis	210
8.3. Objetivos	212
8.4. Resumen de las características de los estudios del presente trabajo	214
 Capítulo 9: Material y Métodos	215
9.1. Diseño	217
9.2. Sujetos	218
9.3. Medidas	220
9.3.1. Entrevista, cuestionario y exploración física	220
9.3.2. Polisomnografía	223
9.3.3. Personalidad y Psicopatología	228
9.3.4. Batería de evaluación neuropsicológica	231
9.4. Análisis Estadísticos	236
 Capítulo 10: Resultados	239
10.1. Estudio 1: Características clínicas y polisomnográficas del insomnio crónico	241
10.1.1. Sujetos	241
10.1.2. Efectos principales y de interacción	242
10.1.3. Diferencias entre los subgrupos del estudio	244
10.1.4. Resumen	246
10.2. Estudio 2: Duración subjetiva y percepción distorsionada del sueño en el insomnio crónico	247
10.2.1. Sujetos	247
10.2.2. Efectos principales y de interacción	247
10.2.3. Diferencias entre los subgrupos del estudio	249
10.2.4. Resumen	251
10.3. Estudio 3: Perfil de personalidad y psicopatología en el insomnio crónico	252
10.3.1. Sujetos	252
10.3.2. Efectos principales y de interacción	252
10.3.3. Diferencias entre los subgrupos del estudio	254
10.3.4. Estudio longitudinal	257
10.3.5. Resumen	261
10.4. Estudio 4: Rendimiento neuropsicológico en el insomnio crónico	262
10.4.1. Sujetos	262
10.4.2. Efectos principales y de interacción	262
10.4.3. Diferencias entre los subgrupos del estudio	263
10.4.4. Resumen	266
 Capítulo 11: Discusión y Conclusiones	267
11.1. Discusión general e implicaciones teóricas	269
11.1.1. Dos subtipos de insomnio crónico	269
11.1.2. Implicaciones fisiopatológicas y etiológicas	293
11.2. Puntos fuertes y limitaciones de los estudios	298

11.3. Implicaciones clínicas	307
11.3.1. Detección y diagnóstico	308
11.3.2. Tratamiento.....	310
11.4. Conclusiones	313

<u>Bibliografía</u>	315
----------------------------------	-----

<u>ANEXOS</u>	367
Anexo 1: Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, 2ª edición.....	367
Anexo 2: Cuestionario para la entrevista telefónica (fase 1 y 3) y en el laboratorio de sueño (fase 2).....	373
Anexo 3: Ejemplo de recogida de datos en la evaluación neuropsicológica.....	381

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3.1. Estudios polisomnográficos (PSG) en sujetos con insomnio	58
Tabla 3.1. Continuación.	59
Tabla 3.2. Categorías diagnósticas del insomnio.	71
Tabla 3.3. Criterios diagnósticos DSM-IV-TR para el insomnio.....	72
Tabla 3.4. Criterios diagnósticos ICSD-2 para el insomnio.....	73
Tabla 3.4. Continuación.	74
Tabla 3.5. Criterios diagnósticos ICD-10 para el insomnio.	74
Tabla 6.1. Escalas clínicas del MMPI con elevaciones significativas más frecuentes en estudios de sujetos con insomnio	156
Tabla 6.2. Diferencias significativas descritas en las escalas clínicas del MMPI entre sujetos con insomnio y sujetos control.....	158
Tabla 7.1. Resumen de los datos de los estudios neuropsicológicos iniciales en sujetos con insomnio	188
Tabla 7.2. Resumen de los estudios neuropsicológicos más recientes en sujetos con insomnio	193
Tabla 7.2. Continuación. Leyenda.	194
Tabla 7.3. Alteraciones neuropsicológicas en sujetos con insomnio clasificadas por procesos cognitivos	197
Tabla 7.3. Continuación. Leyenda	198
Tabla 8.4. Resumen de las características de los estudios del presente trabajo.	214
Tabla 9.1. Criterios estándar para la cuantificación del sueño mediante PSG	225
Tabla 9.1. Continuación	226
Tabla 9.2. Parámetros obtenidos mediante la cuantificación del registro PSG	227
Tabla 9.2. Continuación	228
Tabla 9.3. Características de las escalas clínicas, suplementarias y de contenido del MMPI-2	230
Tabla 9.3. Continuación	231
Tabla 9.4. Características de las pruebas incluidas en la batería de evaluación neuropsicológica	228
Tabla 9.4. Continuación	229
Tabla 10.1. Características sociodemográficas de la muestra	241
Tabla 10.2. Características polisomnográficas de los subgrupos del estudio.....	243
Tabla 10.3. Características clínicas de los subgrupos de insomnio crónico.....	245
Tabla 10.4. Estimación subjetiva y objetiva del sueño en los subgrupos del estudio	248

Tabla 10.5. Puntuaciones en las escalas globales, clínicas y suplementarias/de contenido del MMPI-2 en los subgrupos del estudio.....	253
Tabla 10.6. Porcentaje de elevaciones en las escalas clínicas del MMPI-2 en cada uno de los subgrupos del estudio	255
Tabla 10.6. Continuación. Leyenda	256
Tabla 10.7. Porcentaje de códigos MMPI-2 en los dos subgrupos de insomnio crónico	256
Tabla 10.8. Modelos de regresión logística para predecir la presencia de depresión a los 5 años de seguimiento (fase 3)	260
Tabla 10.9. Puntuaciones medias en las pruebas de evaluación neuropsicológica de los subgrupos de insomnio crónico y control.....	265

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Vías del sistema de activación ascendente y descendente	6
Figura 1.2. Distribución neuroanatómica de los sistemas hipocretinérgico y melaninérgico en el cerebro de la rata	8
Figura 1.3. Esquema de las interacciones entre el sistema hipocretinérgico del hipotálamo lateral con el sistema de activación ascendente	9
Figura 1.4. Interacción entre el sistema hipocretinérgico y otros sistemas implicados en la hiperactivación en el cerebro de la rata	12
Figura 1.5. Proyecciones del área preóptica ventrolateral (APOvl) sobre los principales componentes del sistema de activación ascendente	17
Figura 1.6. Interacciones entre los componentes centrales y periféricos del sistema de estrés y el sueño	22
Figura 1.7. Ritmos circadianos y ciclo sueño-vigilia	26
Figura 1.8 Modelo de los dos procesos	30
Figura 2.1. Prevalencia del insomnio en la población general	42
Figura 3.1. Definiciones generales en medicina.....	54
Figura 4.1. Hipótesis de la internalización.....	115
Figura 4.2. Modelo de la hiperactivación fisiológica.....	116
Figura 4.3. Modelo cognitivo general	118
Figura 4.4. Modelo cognitivo-conductual	120
Figura 4.5. Modelo cognitivo.....	121
Figura 4.6. Modelo neurocognitivo.....	123
Figura 5.1. Representación gráfica del marco conceptual de las “3 P”	126
Figura 9.1. Montaje utilizado en los registros polisomnográficos	224
Figura 10.1. Estimación subjetiva del tiempo total de sueño en los subgrupos del estudio basados en la duración objetiva de sueño.....	250
Figura 11.1. Modelo neuropsicológico de la atención y sus alteraciones	286
Figura 11.2. Modelo del insomnio crónico y sus subtipos	296

Capítulo 1

Neurobiología del Sueño y la Vigilia

*“Cats are rather delicate creatures
and they are subject to a good many different ailments,
but I have never heard of one who suffered from insomnia”*

Joseph Wood Krutch

1.1. Introducción

El insomnio crónico es un trastorno difícil de estudiar para la investigación básica y difícil de tratar en la práctica clínica. Los estudios más recientes, que se presentan en detalle en el *Capítulo 4*, han puesto de manifiesto que el insomnio, más que un trastorno del sueño nocturno *per se*, es un estado de hiperactivación¹ durante las 24 horas (Bonnet y Arand, 2010).

Por ello, para permitir una mejor comprensión de la fisiopatología del insomnio crónico, en el presente capítulo se revisará la neurobiología de la vigilia y del sueño con el objetivo de sentar las bases que subyacen a los estados de hiperactivación; es decir, los mecanismos cerebrales que regulan el nivel de activación general del organismo y mantienen la vigilia. Entre estos mecanismos ocupan un papel fundamental los circuitos cerebrales de la emoción y de la respuesta al estrés.

En primer lugar, se revisará el papel de estructuras como el hipotálamo lateral y la amígdala junto con los brazos del sistema de respuesta al estrés en la génesis y mantenimiento de la activación.

A continuación, se expondrán las relaciones recíprocas existentes entre estos circuitos y las estructuras cerebrales que mantienen la vigilia (entre las que se encuentran el tronco encéfalo, el hipotálamo y el prosencéfalo basal) y cómo un sistema de neuronas, entre las que se incluyen las del área preóptica ventrolateral (APOvl) del hipotálamo, inhiben la actividad de los grupos neuronales del sistema de activación y producen el sueño. Asimismo se examinará cómo dos estados intrínsecos al sueño se alternan entre sí a lo largo de la noche.

¹ En este trabajo utilizaremos el término “activación” por *arousal* e “hiperactivación” por *hyperarousal*.

Por otro lado, se revisarán además los mecanismos circadianos y homeostáticos que regulan las variaciones en el nivel de activación a lo largo del nictémero y el ciclo sueño-vigilia.

Finalmente, se expondrán los dos modelos neurobiológicos del insomnio de los que disponemos en humanos y animales de laboratorio en la actualidad.

1.2. Mecanismos de regulación de la vigilia y el sueño

En este apartado se exponen, en primer lugar, los mecanismos de regulación de la activación y los estados de hiperactivación, para a continuación revisar los estudios que demuestran una relación recíproca entre estos mecanismos y los que regulan la vigilia y el sueño.

1.2.1. Activación general del organismo y estados de hiperactivación

A principios del siglo XX, von Economo (1930) observó que los pacientes con encefalitis letárgica presentaban lesiones de forma sistemática en la unión entre el mesencéfalo y el diencefalo. Así, propuso la existencia de un sistema de activación ascendente que se originaba en el tronco del encéfalo y que mantenía el prosencéfalo “despierto”. Posteriormente, Moruzzi y Magoun (1949) demostraron de forma experimental que esta influencia estaba mediada por una vía de activación ascendente que se originaba en la protuberancia rostral y se extendía por la formación reticular mesencefálica activando de forma difusa la corteza cerebral. A partir de entonces se acuñó el concepto de “sistema de activación reticular ascendente”, el cual implica que el mantenimiento de la vigilia, la capacidad de estar despierto o de mantener el alerta, se fundamenta en la activación general del organismo (Magoun, 1951).

Por otro lado, la hiperactivación fisiológica se define como un estado de alerta o de respuesta excesiva hacia estímulos sensoriales externos o internos en la que están implicadas determinadas vías cerebrales ascendentes y que se acompaña por un incremento en la actividad somática (p.ej., tono postural, ritmo cardíaco y respiratorio) en la que interviene principalmente la formación reticular (Adamantidis y de Lecea, 2008). Por tanto, desde esta perspectiva neurofisiológica, un estado de hiperactivación implica que el organismo está despierto, pero estar despierto no significa necesariamente estar hiperactivado.

Los centros cerebrales del sistema de activación ascendente se componen de grupos neuronales que producen y utilizan neurotransmisores como la acetilcolina (ACh) –prosencéfalo basal y núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal (PPT/LDT) de la protuberancia–, noradrenalina (NA) –locus coeruleus (LC)–, dopamina (DA) –área tegmental ventral (ATV)–, serotonina (5-HT) –núcleos del rafe (NR)– e histamina –núcleos tuberomamilares (NTM) del hipotálamo posterior– (cfr. Saper, Scammell, y Lu, 2005).

Las proyecciones ascendentes de la formación reticular se separan en dos vías antes de inervar de forma difusa la corteza cerebral: una vía dorsal (a través del tálamo) y otra ventral (a través del ATV, el hipotálamo lateral y el prosencéfalo basal). Las proyecciones descendentes de la formación reticular activan directamente las neuronas de la médula espinal (cfr. Jones, 2005).

Las vías ascendentes son responsables de la activación cortical, mientras que la actividad somática, en especial en estados de hiperactivación, está mediada principalmente por las vías descendentes que proyectan sobre las motoneuronas y los núcleos del sistema neurovegetativo –simpático y parasimpático– (cfr. Lin, 2000). En la Figura 1.1 se presentan gráficamente estas vías de activación ascendente y descendente.

Más adelante se tratará el papel principal que desempeñan éstas en el control y mantenimiento de la vigilia.

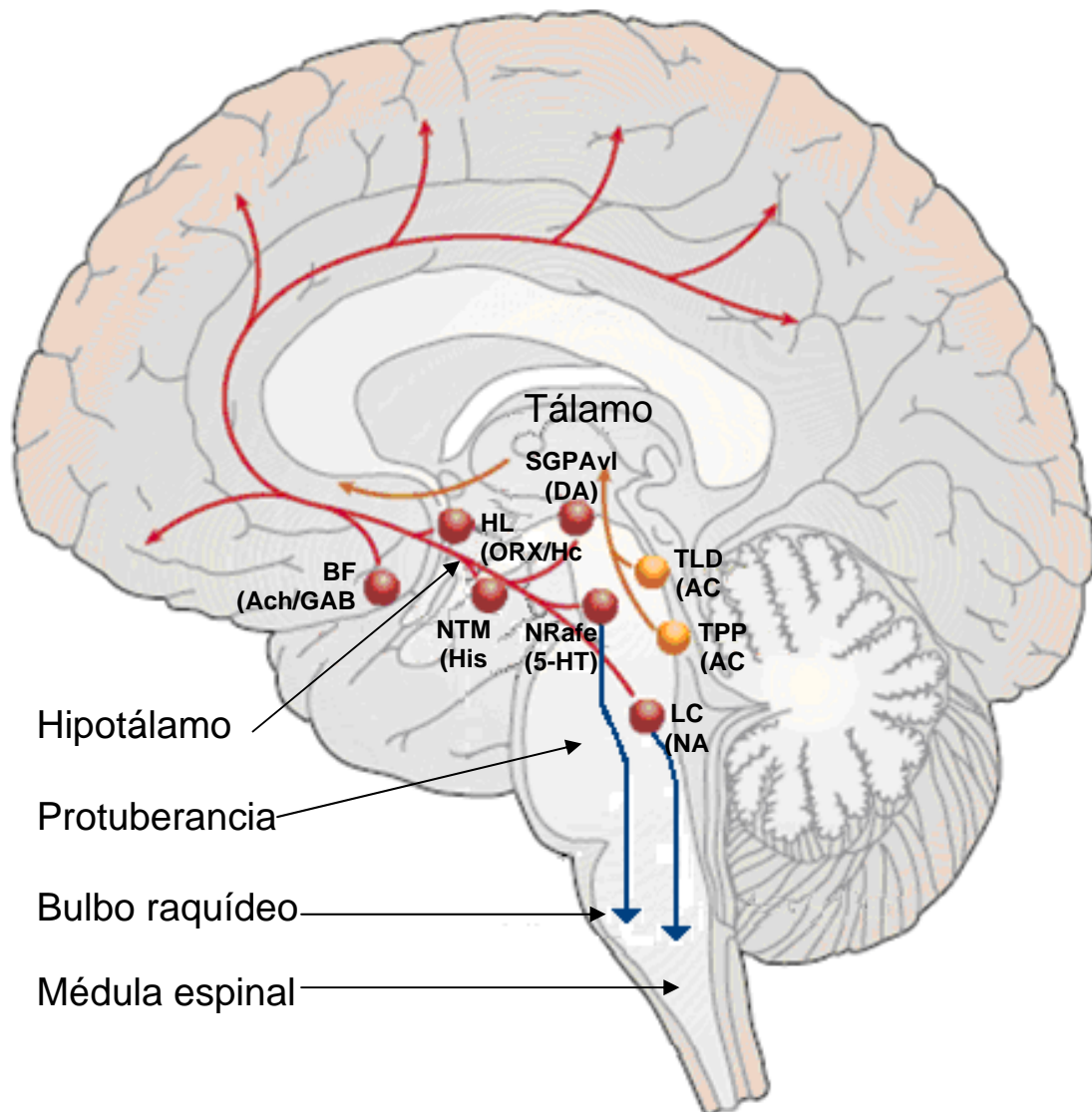


Figura 1.1. Vías del sistema de activación ascendente y descendente. La vía dorsal está representada por flechas continuas de color naranja y la vía ventral en flechas continuas de color rojo. La proyección descendente de la formación reticular está representada por flechas continuas de color azul. (Modificado de Saper et al, (2005) *Nature*, 437, 1257-1263).

Específicamente, las neuronas noradrenérgicas del LC, serotoninérgicas de los NR, histaminérgicas del núcleo tuberomamilar (NTM) e hipocretinérgicas (Hcrt) del hipotálamo lateral están muy activas durante la vigilia, disminuyen su actividad durante el sueño no-REM y su actividad cesa durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM, rapid eye movement) (cfr. Jones, 2005). En particular, las neuronas

hipocretinérgicas del hipotálamo lateral muestran una gran actividad durante las transiciones de sueño REM a vigilia, facilitando el despertar (Adamantidis y de Lecea, 2008).

La mayoría de los estudios han demostrado que estos grupos neuronales están implicados en la activación cortical, pero también parecen subyacer a los estados de activación emocional (Adamantidis y de Lecea, 2008). Por ejemplo, estos sistemas desempeñan un papel muy importante cuando existen exigencias externas que retan, o incluso sobrepasan, el funcionamiento del organismo y se requiere entonces por parte de éste una respuesta inmediata de activación/hiperactivación y de movilización de recursos; es decir, cuando se requiere una respuesta al estrés.

Las neuronas del hipotálamo lateral utilizan péptidos como las hipocretinas (también denominadas orexinas) o la melanina como neurotransmisores (de Lecea et al, 1998; Sakurai et al, 1998). Así, las neuronas hipocretinérgicas y melaninérgicas, pese a estar restringidas a una localización específica del hipotálamo lateral, proyectan a muchas zonas del encéfalo implicadas en la activación cortical y emocional. Estos grupos neuronales envían proyecciones en paralelo hacia distintas regiones del encéfalo entre las que se incluyen el propio hipotálamo, la corteza cerebral, el hipocampo, el complejo amigdalino, el tálamo, el ATV, el LC, y los NR.

En la Figura 1.2 se representan gráficamente los sistemas hipocretinérgico y melaninérgico en el cerebro de la rata. Sus características neuroanatómicas, que tradicionalmente se han considerados típicas del sistema monoaminérgico, sugieren que el sistema hipocretinérgico desempeña un papel modulador de la activación cortical y emocional. Por ejemplo, estas neuronas modulan y potencian las proyecciones activadoras de los NTM hacia la corteza cerebral (Saper et al, 2005).

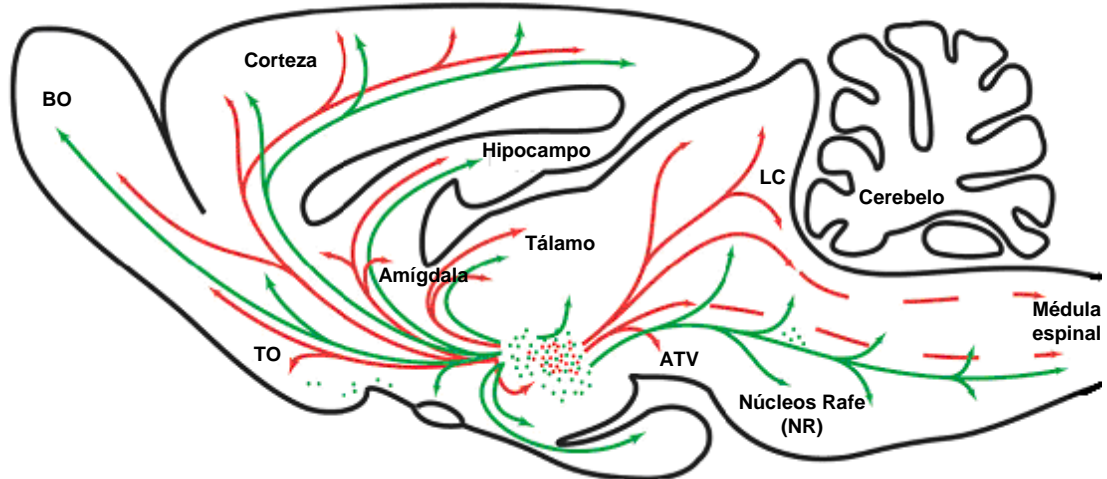


Figura 1.2. Distribución neuroanatómica de los sistemas hipocretinérgico y melaninérgico en el cerebro de la rata. El sistema hipocretinérgico está representado por flechas continuas de color rojo y el sistema melaninérgico por flechas continuas de color verde. Los puntos representan la localización y cantidad relativa de neuronas que expresan hipocretina o melanina. Obsérvese que ambos sistemas proyectan a los centros del sistema de activación ascendente: las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus (LC), histaminérgicas del hipotálamo posterior, colinérgicas del prosencéfalo basal, serotoninérgicas de los NR, y dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV). Además también lo hacen hacia la amígdala y a la corteza cerebral; tubérculo (TO) y bulbo olfatorio (BO) (Modificado de Adamantidis y de Lecea (2008) *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65, 1475 – 1488).

Por otro lado, el hipotálamo lateral es un área cerebral principal que recibe proyecciones de diversos grupos neuronales. Entre ellas se encuentran proyecciones descendentes que provienen del sistema límbico (p.ej., núcleo central de la amígdala, núcleo del lecho de la estría terminal), del prosencéfalo basal, de otros núcleos del hipotálamo (p.ej., el dorsomedial y el paraventricular (PVT), y del tálamo, y proyecciones ascendentes que provienen de los centros tronco encefálicos del sistema de activación. Es decir, este sistema está altamente interconectado con una red de neuronas glutamatérgicas, GABAérgicas, dopaminérgicas y colinérgicas.

Por tanto, el sistema hipocretinérgico está situado en una posición ideal para integrar inputs periféricos, como aferencias metabólicas u homeostáticas de otro tipo, y modular las eferencias como el nivel de activación o la conducta emocional (Adamantidis y de Lecea, 2008). En concreto, se ha sugerido que las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral podrían constituir un sistema implicado en el

ajuste o modulación fina de la activación fisiológica durante estados emocionales y de respuesta al estrés. En la Figura 1.3 se muestra de forma gráfica el papel modulador del sistema hipocretinérgico en el nivel de activación.

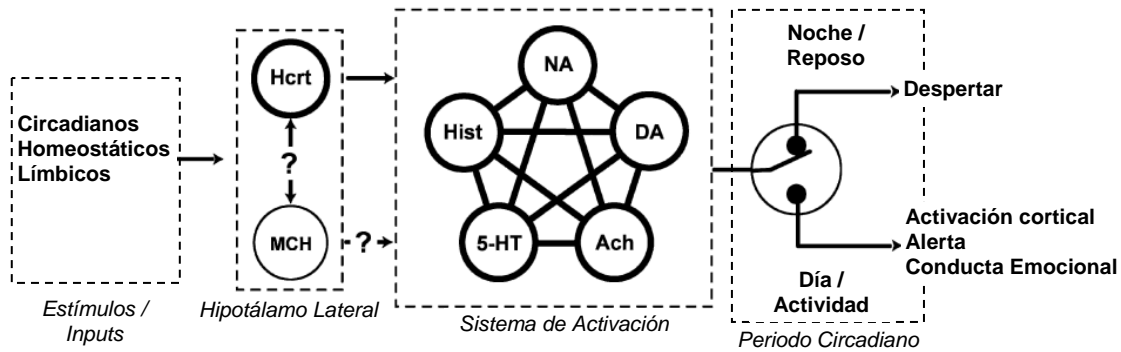


Figura 1.3. Esquema de las interacciones entre el sistema hipocretinérgico del hipotálamo lateral con el sistema de activación ascendente. El sistema hipocretinérgico es diana de muchos estímulos fisiológicos externos, directos e indirectos (interacción social, ritmo circadiano), e internos (metabolismo, estímulos límbicos). Tras integrar estos estímulos, las neuronas hipocretinérgicas modularían la actividad de los centros cerebrales del sistema de activación de forma que se produzca un ajuste fino del nivel de activación. Las proyecciones hipocretinérgicas hacia los centros neurales del sistema de activación, que a su vez proyectan de forma recíproca a las neuronas hipocretinérgicas, constituiría un circuito cerebral subyacente al despertar, a la activación cortical, y el nivel de alerta dependiendo del momento circadiano. Aunque se supone que el sistema melaninérgico promueve el sueño, no se conoce bien su mecanismo de acción junto con las otras neuronas del hipotálamo lateral y del resto del encéfalo (Modificado de Adamantidis y de Lecea (2008) *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65, 1475 – 1488).

El sistema hipocretinérgico, por tanto, parece tener un papel fundamental en la modulación de la estabilidad del nivel de activación. Se ha demostrado que la estimulación crónica experimental de las neuronas hipocretinérgicas no hace que aumente la cantidad de vigilia, sino que lo que aumentan son el número de transiciones sueño-vigilia (Adamantidis, Zhang, Aravanis, Deisseroth y de Lecea, 2007). Así, durante el día (en los seres humanos) los niveles elevados de secreción de hipocretinas participan en el mantenimiento de la vigilia. Sin embargo, si se segregan de forma tónica se inducen transiciones a un estado de hiperactivación (Adamantidis y de Lecea, 2008).

Por todo ello, varias investigaciones han planteado la hipótesis de que las neuronas hipocretinérgicas pueden formar parte de los circuitos que median la respuesta hipotalámica al estrés (Winsky-Sommerer, Boutrel y de Lecea, 2005).

La respuesta al estrés se pone en marcha cuando la homeostasis del organismo se ve amenazada por acontecimientos externos o internos adversos y consiste en cambios fisiológicos y conductuales adaptativos dirigidos a recuperar dicha homeostasis. La adaptación conductual ante el estrés consiste en un incremento del nivel de alerta, de la velocidad de procesamiento de la información y de la capacidad de focalizar la atención, euforia o disforia, analgesia, e inhibición de funciones como el apetito o la reproducción. La adaptación fisiológica consiste en un incremento del nivel de activación, del tono cardiovascular, de la temperatura corporal, de la frecuencia respiratoria, de la tasa metabólica y de la producción neuroendocrina y en una inhibición del sistema inmunitario (Chrousos y Gold, 1992; Chrousos, 1995).

La respuesta al estrés se fundamenta en un complejo sistema que se localiza tanto en el sistema nervioso central como en la periferia y que recibe e integra una gran diversidad de señales sensoriales, sanguíneas y límbicas, a través de vías específicas. Los componentes centrales del sistema de estrés están situados en el hipotálamo y el tronco encéfalo, e incluyen las neuronas de los núcleos paraventriculares (PVT) del hipotálamo, que segregan hormona liberadora de la corticotropina (CRH) y arginina vasopresina (AVP), las neuronas CRH de los núcleos paraventricular y parabraquial del bulbo, y las neuronas noradrenérgicas del LC.

Las ramas periféricas del sistema de estrés son el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS) y el sistema simpático-adrenomedular (Chrousos y Gold, 1992). El CRH es un péptido hipotalámico que regula la actividad del eje HHS al controlar la secreción por parte de la hipófisis anterior de hormona adrenocorticotropa (ACTH), la

cual a su vez provoca la liberación de glucocorticoides por parte de la corteza suprarrenal (p.ej., cortisol). Por otra parte, la activación del sistema nervioso simpático da lugar a un aumento en la liberación, por parte de la médula suprarrenal, de adrenalina y noradrenalina.

Por otro lado, existen receptores CRH en zonas del cerebro como el prosencéfalo basal, el LC y el sistema límbico. Así, la secreción de CRH, noradrenalina, y glucocorticoides durante la respuesta al estrés tiene un efecto directo sobre los componentes de la formación reticular que regulan el nivel de activación. De esta manera, los sistemas CRH/AVP y noradrenérgico del LC pueden producir activación en respuesta al estrés al estimular los centros de control neural de la vigilia (Chrousos, 2007).

Los estudios más recientes han demostrado que, además, las neuronas CRH paraventriculares inervan directamente las neuronas hipocretinérgicas, las cuales a su vez mantienen proyecciones recíprocas con las neuronas CRH (Winsky-Sommerer et al, 2004). Así, se ha demostrado que los ratones que no tienen receptores para el CRH no presentan ante estímulos estresantes una activación de las neuronas hipocretinérgicas (Winsky-Sommerer et al, 2004). Esto sugiere que el sistema CRH media la activación del sistema hipocretinérgico inducida por el estrés y que este sistema tiene un papel importante en el estado de hiperactivación (central, emocional y neurovegetativa) que caracteriza a la respuesta al estrés (Winsky-Sommerer et al, 2005).

En la Figura 1.4 se presentan los circuitos cerebrales de la rata implicados en los estados de hiperactivación. Se ha sugerido que ante estímulos estresantes las neuronas CRH activan el sistema hipocretinérgico, el cual manda estas señales a los núcleos del sistema de activación del tronco encéfalo así como a la amígdala, una estructura fundamental por su implicación en el procesamiento emocional.

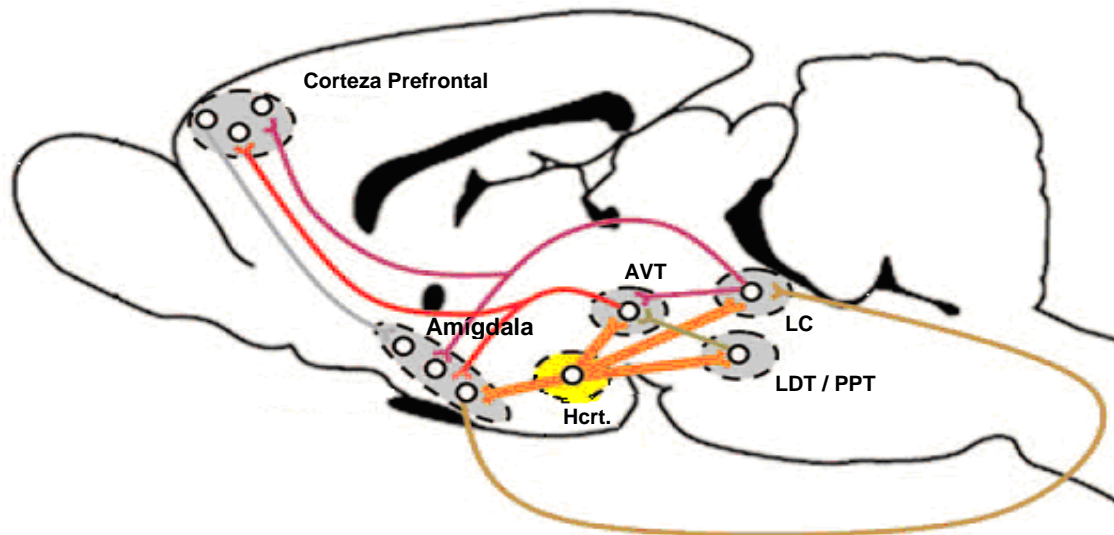


Figura 1.4. Interacción entre el sistema hipocretinérgico y otros sistemas implicados en la hiperactivación en el cerebro de la rata. Las neuronas del núcleo paraventricular (PVT) que segregan hormona liberadora de la corticotropina (CRH) y las neuronas de la amígdala (tanto del núcleo central de la amígdala como del núcleo del lecho de la estría terminal) contactan directamente y activan las neuronas hipocretinérgicas, las cuales, a su vez, activan y estabilizan los núcleos noradrenérgicos, histaminérgicos y colinérgicos que modulan el nivel de activación. (Modificado de Winsky-Sommerer et al (2005) *Molecular Neurobiology*, 32, 285– 94).

El sistema hipocretinérgico proyecta hacia los componentes principales de la amígdala, especialmente al núcleo central de la amígdala y al núcleo del lecho de la estría terminal (las fibras de proyección principales de la amígdala) (Peyron et al, 1998). Estas estructuras a su vez reciben aferencias de otras regiones cerebrales tales como el tronco del encéfalo, el núcleo basolateral de la amígdala, el hipocampo o la corteza prefrontal (LeDoux, 2000; Phelps y LeDoux, 2005).

La amígdala desempeña un papel muy importante en la activación emocional y en el análisis y recuperación de información relevante/emocional acerca del estímulo estresante (Phelps y LeDoux, 2005). En respuesta a estímulos estresantes emocionales la amígdala puede estimular directamente tanto los componentes centrales del sistema de estrés y del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico como los del sistema colinérgico prosencefálico y troncoencefálico y noradrenérgico del LC (Chrousos, 2009). De hecho, existen neuronas CRH en el núcleo central de la amígdala que responden a la secreción o inyección exógena de glucocorticoides (Chrousos, 2007). De

esta manera, la activación emocional condicionada sería capaz de producir la activación del eje HHS por las proyecciones de la amígdala al núcleo PVT del hipotálamo, y la activación del sistema neurovegetativo, por sus proyecciones a las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral y noradrenérgicas del LC (LeDoux, 2000; Phelps y LeDoux, 2005).

Por otro lado, el hipocampo tiene una importante influencia inhibitoria sobre la actividad de la amígdala y de las neuronas CRH del núcleo PVT y noradrenérgicas del LC en condiciones normales (Chrousos, 2007; LeDoux, 2000). La amígdala y el hipocampo se activan también durante la respuesta al estrés por las proyecciones ascendentes provenientes de las neuronas catecolaminérgicas del tronco del encéfalo y por estímulos emocionales internos (p.ej., el miedo condicionado) cuyo sustrato son posiblemente las áreas de asociación corticales (Chrousos, 2007). A través de las conexiones recíprocas que mantienen ambos sistemas, una respuesta al estrés sostenida y crónica puede producir daños sobre la fisiología y la anatomía del hipocampo y de la corteza prefrontal (McEwen y Stellar, 1993).

En conclusión, los circuitos cerebrales existentes entre los sistemas límbico, hipocretinérgico y CRH pueden desempeñar un papel muy importante en diversas situaciones fisiológicas y patológicas, especialmente en estados de hiperactivación asociados con conductas motivacionales y emocionales.

Los circuitos y centros neurales revisados en este apartado mantienen una relación recíproca con las estructuras que regulan la vigilia, y, ambos sistemas, la mantienen con las estructuras que regulan el sueño. Es decir, la activación que producen muchas de las estructuras revisadas en este apartado es necesaria, aunque no suficiente, para el mantenimiento de la vigilia y, por tanto, su “desactivación”, es igualmente necesaria pero no suficiente, para la inducción y mantenimiento del sueño.

1.2.2. Control neural de la vigilia

Como se ha mencionado anteriormente, a partir de los años 50 se estableció que el mantenimiento de la vigilia se fundamentaba en la activación central del organismo (Moruzzi y Magoun, 1949; Magoun, 1951). Esto era consistente con la idea previa de que un sistema de activación ascendente mantenía al prosencéfalo “despierto” (von Economo, 1930). En el apartado anterior se ha comentado ya que el sistema de activación ascendente se origina en unos grupos neuronales tronco encefálicos bien definidos que dan lugar a dos vías ascendentes, una dorsal y otra ventral (cfr. Jones, 2005).

En la Figura 1.1 podemos observar cómo la vía dorsal asciende hacia el tálamo y está encargada de activar las neuronas talámicas de relevo, las cuales son cruciales para la transmisión de información a la corteza cerebral. Los núcleos colinérgicos tronco encefálicos que tienen la mayor cantidad de proyecciones hacia los núcleos talámicos reticulares y de relevo son los del complejo PPT/LDT (Jones, 2005). Estas neuronas PPT/LDT están muy activas durante la vigilia y el sueño REM, el cual se caracteriza por activación cortical, movimientos oculares rápidos y atonía muscular, fundamentalmente (cfr. Steriade y McCarley, 2005). Por el contrario, estas neuronas están muy poco activas durante el sueño no-REM, especialmente durante las fases 3 y 4 del sueño no-REM, en las cuales la actividad cortical se caracteriza por ondas delta (< 3.5 Hz).

La proyección de las neuronas colinérgicas del PPT/LDT hacia el núcleo reticular del tálamo es crucial ya que éste está situado entre los núcleos de relevo y la corteza cerebral, teniendo una función de mecanismo de apertura, que puede bloquear la transmisión entre el tálamo y la corteza cerebral, siendo muy importante para el mantenimiento de la vigilia (cfr. Saper et al, 2005). Además, los núcleos intralaminares

y de la línea media del tálamo también están implicados en la activación cortical; a ellos llegan también proyecciones desde la formación reticular, el PPT/LDT, el LC, los NR y el núcleo parabraquial (cfr. Steriade y McCarley, 2005). Las neuronas glutamatérgicas protuberanciales, subtalámicas y talámicas están también implicadas en esta vía dorsal de activación ascendente (cfr. Jones, 2005).

La vía ventral del sistema de activación ascendente no pasa por el tálamo sino que se encarga de activar directamente las neuronas del hipotálamo lateral y del prosencéfalo basal, activando a su vez toda la corteza cerebral (cfr. Jones, 2005). Esta vía se origina en los centros monoaminérgicos del tronco del encéfalo y del hipotálamo caudal, los cuales incluyen las neuronas noradrenérgicas del LC (que proyectan de forma difusa desde la protuberancia dorsal hacia la neocorteza, el hipocampo, el tálamo, el cerebelo, la protuberancia y el bulbo raquídeo, regulando la activación del sistema neurovegetativo), las neuronas serotoninérgicas de los NR (localizados en la región bulbar y protuberancial de la formación reticular), las neuronas dopaminérgicas de la materia gris periacueductal ventral y las neuronas histaminérgicas de los NTM del hipotálamo (que proyectan principalmente a la corteza cerebral, al tálamo, a los ganglios basales, y al prosencéfalo basal) (cfr. Saper et al, 2005). Las neuronas hipocretinérgicas o melaninérgicas del HL y las neuronas del prosencéfalo basal, que contienen tanto ACh como GABA, modulan y potencian las proyecciones activadoras de los NTM hacia la corteza cerebral (Saper et al, 2005).

La actividad de las neuronas de los núcleos monoaminérgicos que forman parte de esta vía ventral es alta durante la vigilia, baja durante el sueño no-REM y nula durante el sueño REM (Aston-Jones y Bloom, 1981). Las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral están, de igual modo, muy activas durante la vigilia (de Lecea, 2010; Sakurai, 2007), mientras que las neuronas melaninérgicas están también activas

durante el sueño REM (de Lecea, 2010). La mayoría de las neuronas del prosencéfalo basal, en especial las colinérgicas, están muy activas tanto durante la vigilia como durante el sueño REM (cfr. Steriade y McCarley, 2005). Las lesiones de la vía ventral de activación ascendente, en especial aquellas realizadas sobre el hipotálamo lateral y el mesencéfalo rostral, producen efectos devastadores sobre el nivel de activación, llevando al estupor o incluso al coma (Saper et al, 2005).

En resumen, las proyecciones tálamo-cortical, hipotálamo-cortical, y prosencéfalo-cortical tienen como objetivo activar la corteza cerebral de forma continua y difusa, pudiéndose observar durante la vigilia un electroencefalograma (EEG) de bajo voltaje o activado en el que predomina una mezcla de frecuencias de baja amplitud, fundamentalmente actividad theta (4-8) y beta (13-30 Hz) (Steriade y McCarley, 2005). Durante la vigilia tranquila, el adormecimiento y la relajación disminuye ligeramente la actividad beta y predomina la actividad alfa (8-12 Hz) en el EEG.

1.2.3. Control neural del sueño

Los estudios de transección del encéfalo en gatos así como los registros EEG realizados desde los años 30 fueron el inicio de los estudios que relegaron el paradigma que consideraba el sueño como un estado unitario en favor de aquel que lo conceptualizaba como un proceso dual compuesto por dos estados distintos: el sueño paradójico o REM y el sueño no-REM.

En la actualidad se sabe que sistemas neurales distintos, que interactúan entre sí, controlan la vigilia y estos dos estados intrínsecos del sueño. En la Figura 1.5 se representa gráficamente el circuito de control neural del sueño.

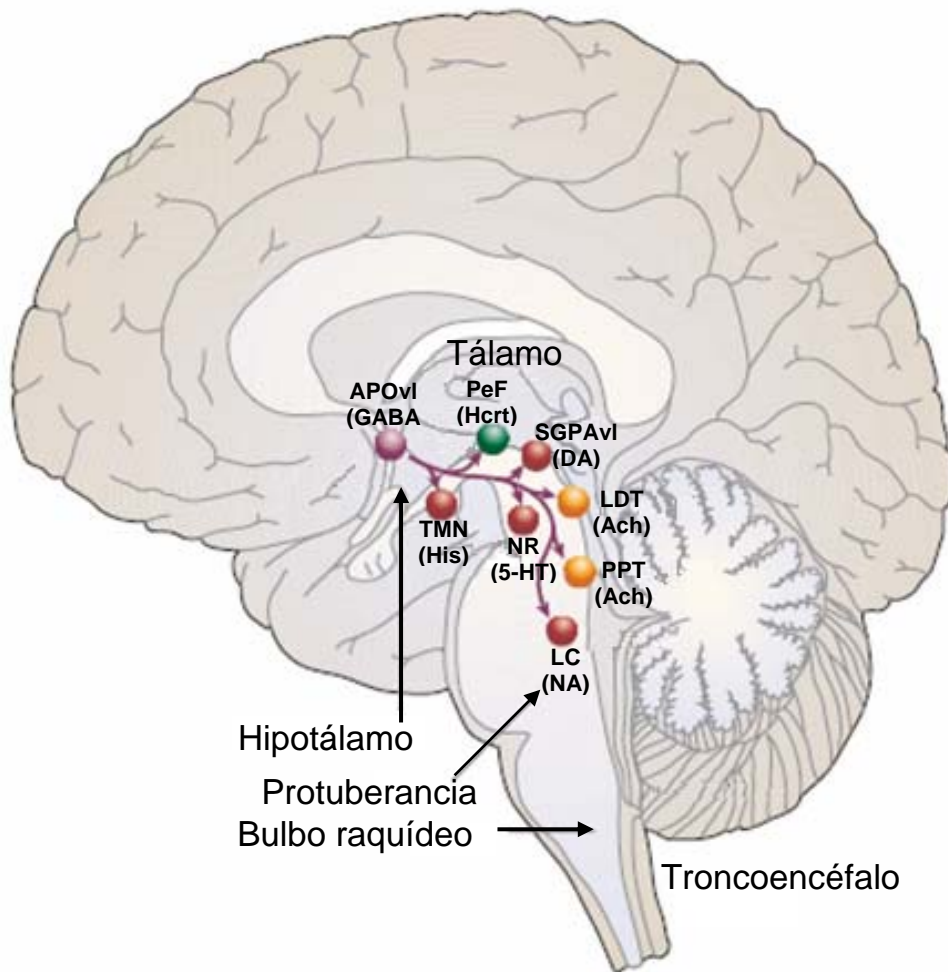


Figura 1.5. Proyecciones del área preóptica ventrolateral (APOvl) sobre los principales componentes del sistema de activación ascendente. Se incluyen los grupos neuronales monoaminérgicos (rojo) tales como los de los núcleos tuberomamilares (TMN), los de los núcleos del raphe (NR) y los del locus coeruleus (LC). También inerva las neuronas del hipotálamo lateral (LHA; verde), incluyendo las neuronas perifornicales (PeF) hipocretinérgicas (Hcrt), y las interneuronas colinérgicas (ACh; amarillo) de los núcleos tegmentales pedunculopontino (PPT) y laterodorsal (LDT). 5-HT, serotonina; GABA, ácido gamma-aminobutírico; gal, galanina; NA, noradrenalina; His, histamina. (Modificado de Saper et al, (2005) *Nature*, 437, 1257-1263).

La mayoría de las neuronas que controlan el sueño no-REM se localizan fundamentalmente en el área preóptica ventrolateral (APOvl) del hipotálamo. La actividad de las neuronas del APOvl aumenta durante el sueño y su lesión lo suprime (Lu, Greco, Shiromani, y Saper, 2000). Estas neuronas sintetizan y usan GABA y envían axones a las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral, histaminérgicas de los NTM, colinérgicas de la protuberancia dorsal, serotoninérgicas de los NR y

noradrenérgicas del LC (Sherin, Elmquist, Torrealba, y Saper, 1998; Gvilia, Turner, McGinty, y Szymusiak, 2006; Suntsova et al, 2007).

Es decir, cuando las neuronas del APOvl se activan, suprimen la actividad de las neuronas del sistema de activación permitiendo que el sueño ocurra (Saper, Scammell y Lu, 2005). Además, las neuronas del APOvl reciben aferencias inhibitorias de las mismas regiones que ellas inhiben, entre las que se incluyen los NTM histaminérgicos, los NR serotoninérgicos y el LC noradrenérgico (Chou et al, 2002).

Dado que las neuronas de estas regiones se inhiben mutuamente, no sería posible en condiciones normales que las neuronas de ambas regiones estén activas al mismo tiempo. Esta inhibición recíproca sería similar a un circuito tipo “*flip-flop*”², es decir, un mecanismo que hace que el organismo esté en dos estados, “encendido” (ON) o “apagado” (OFF), como un interruptor (Saper et al, 2005). El papel de las neuronas hipocretinérgicas sería el de estabilizar este mecanismo “*flip-flop*” vigilia-sueño a través de sus conexiones excitadoras con las neuronas de la vigilia, inclinando la actividad del interruptor hacia el estado de vigilia (Saper et al, 2005).

Durante el periodo de vigilia del ciclo día-noche, las neuronas hipocretinérgicas reciben una señal excitadora del reloj biológico que controla los ritmos de vigilia y sueño. Además, las neuronas hipocretinérgicas reciben la inhibición del APOvl, lo que significa que las señales de sueño derivadas de la acumulación de adenosina pueden, en última instancia, superar a la excitación que reciben las neuronas hipocretinérgicas, pudiendo así manifestarse el sueño (Saper et al, 2005).

Por otro lado, el sueño es un proceso dinámico compuesto por dos estados distintos. El sueño REM se caracteriza por un EEG activado, movimientos oculares

² En castellano, la electrónica digital utiliza el término “biestable” o “basculante” para referirse a un sistema oscilador que es capaz de permanecer en un estado determinado o en el contrario.

rápidos, atonía muscular y ondas ponto-geniculo-occipitales (PGO) (Fernández-Mendoza et al, 2009a; Lim et al, 2007; cfr. Siegel, 2005)

Las neuronas colinérgicas de la protuberancia dorsal juegan un papel importante en la activación cerebral que acompaña tanto a la vigilia como al sueño REM. De hecho, estas neuronas sirven como mecanismo de disparo que inicia el sueño REM (cfr. Hobson y Pace-Shott, 2002; cfr. Steriade y McCarley, 2005). Sin embargo, investigaciones más recientes sugieren que la alternancia entre el sueño REM y el no-REM está regida también por la actividad de un mecanismo “*flip-flop*” cuyos elementos no incluyen exclusivamente neuronas colinérgicas (Luppi et al, 2006).

El mecanismo “*flip-flop*” del sueño REM es similar al que controla la alternancia entre el sueño y la vigilia. El “*flip-flop*” de sueño-vigilia determina cuándo despertamos y cuándo dormimos, y una vez que estamos dormimos el “*flip-flop*” del sueño REM controla nuestros ciclos de sueño no-REM y REM (Fuller, Saper y Lu, 2007; Lu, Sherman, Devor, y Saper, 2006). Una región de la protuberancia dorsal, que en las ratas se conoce como el núcleo sublateral dorsal (SLD), contiene neuronas iniciadoras del sueño REM (REM-ON). Una región del mensencéfalo dorsal, la sustancia gris periacueductal ventrolateral (SGPAvl), contiene neuronas REM-OFF. Estas regiones REM-ON y REM-OFF están interconectadas a través de neuronas GABAérgicas. El hecho de que estas dos regiones se inhiban mutuamente significa que funcionan como un mecanismo de “*flip-flop*”; es decir, tan sólo una región puede estar activa en un momento dado (Lu, Sherman, Devor, y Saper, 2006).

Durante la vigilia, la región REM-OFF recibe aferencias excitadoras de las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral y esta activación inclina el “*flip-flop*” de REM al estado OFF. Cuando el “*flip-flop*” de sueño-vigilia cambia a la fase de sueño, comienza el sueño no-REM. La actividad de las aferencias hipocretinérgicas,

noradrenérgicas, y serotoninérgicas excitadoras de la región REM-OFF comienza a disminuir y el “*flip-flop*” del sueño REM cambia al estado ON, comenzando el sueño REM. Además un reloj interno, posiblemente situado en la protuberancia, controla la alternancia ultradiana de aproximadamente 90 minutos entre los periodos de sueño no-REM y REM (Fuller, Saper y Lu, 2007).

Las neuronas de la región REM-ON también envían axones a las regiones del tálamo implicadas en el control de la activación cortical y a las neuronas glutamatérgicas de la formación reticular medial protuberancial, que a su vez envían axones a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal (Saper et al, 2005). La activación de estas neuronas talámicas y prosencefálicas produce la activación cortical. Asimismo, los núcleos glutamatérgicos de la vía dorsal del sistema de activación ascendente participan en la transmisión de ondas PGO, indicativas de estados de hiperactivación durante el sueño REM (Fernández-Mendoza et al, 2009a). Las neuronas responsables de la atonía muscular que ocurre durante el sueño REM se localizan en la zona inmediatamente ventral al área que forma parte de la región REM-ON (Chase y Morales, 2005). Algunos de los axones que salen de esta región llegan hasta la médula espinal, donde activan las interneuronas inhibitorias cuyos axones forman sinapsis con neuronas motoras; es decir, cuando el “*flip-flop*” se inclina hacia el estado ON, las neuronas motoras de la médula espinal se inhiben y no pueden responder a las señales procedentes de la corteza motora en el transcurso de un ensueño, con la excepción de las sacudidas musculares (“*twitches*”) de las extremidades (Chase y Morales, 2005).

Por último, el control de los movimientos oculares rápidos al parecer se consigue mediante proyecciones de neuronas colinérgicas de la región dorsal de la protuberancia al *tectum*, implicando a núcleos tales como la sustancia negra reticulada, el subtálamo, y los tubérculos cuadrigéminos superiores, entre otros (cfr. Steriade y McCarley, 2005).

En el apartado anterior se expuso que la estimulación crónica de las neuronas hipocretinérgicas hace que aumenten el número de transiciones sueño-vigilia (Adamantidis, Zhang, Aravanis, Deisseroth y de Lecea, 2007) y que si se segregan hipocretinas de forma tónica se inducen transiciones a un estado de hiperactivación (Adamantidis y de Lecea, 2008). Se ha demostrado que la secreción fásica de hipocretinas durante el sueño no-REM o REM produce igualmente transiciones breves a la vigilia (Adamantidis et al, 2007; Lee, Hassani y Jones, 2005). Este efecto se produciría por la excitación de los centros del sistema de activación tales como las neuronas histaminérgicas de los NTM y noradrenérgicas del LC. Sin embargo, dado que esta secreción se produce durante el periodo circadiano de sueño estos episodios de vigilia serían breves por los bajos niveles de hipocretinas y la fuerte inhibición que se estaría produciendo sobre los centros del sistema de activación por parte del APOvl (Adamantidis y de Lecea, 2008).

Aunque en los últimos años se ha producido un avance considerable acerca de los sustratos neurobiológicos que regulan el sueño seguimos sin disponer de información experimental suficiente que explique cómo actúa el sistema de sueño de forma específica cuando se desencadenan de forma aguda o persistente una respuesta al estrés. Según el mecanismo “*flip-flop*” del sueño-vigilia los centros que controlan la vigilia y aquellos que controlan el sueño tienen una relación recíproca, inhibiéndose mutuamente. Por ello, en una situación en la que la respuesta al estrés exige una hiperactivación del organismo los centros de control de la vigilia inhibirían a los del sueño y el organismo se mantendría alerta. La experiencia humana demuestra que el sueño en presencia de una respuesta al estrés mantenida no desaparece por completo, sino que lo que se altera típicamente es la capacidad para iniciarlo o mantenerlo.

El sistema de respuesta al estrés mantiene proyecciones recíprocas y complejas con los centros que controlan tanto el sueño como la vigilia, pudiendo modularlos en las situaciones que lo requiera (Chrousos, 2007). Una de las interacciones, tal vez, más estudiadas es la del sistema de estrés con el sistema inmunitario (Chrousos, 1995).

Las citocinas son potentes activadores del sistema de neurotransmisión de la respuesta al estrés, conformándose interacciones recíprocas entre el sistema nervioso central, el inmunitario y el de estrés (Chrousos, 2007). Por ejemplo, las tres citocinas pro-inflamatorias factor tumoral de necrosis alfa (TNF- α), interleuquina-1 (IL-1) e interleuquina-6 (IL-6), pueden provocar la activación del eje HHS, pero además producen signos y síntomas (p.ej., náusea, somnolencia y fatiga, afecto negativo, e hiperalgesia) opuestos a los que produce el sistema de estrés. En la Figura 1.6 se presentan las interacciones del sistema de estrés y de activación e inmunitario y cómo su alteración puede llevar a alteraciones en el sistema de sueño.

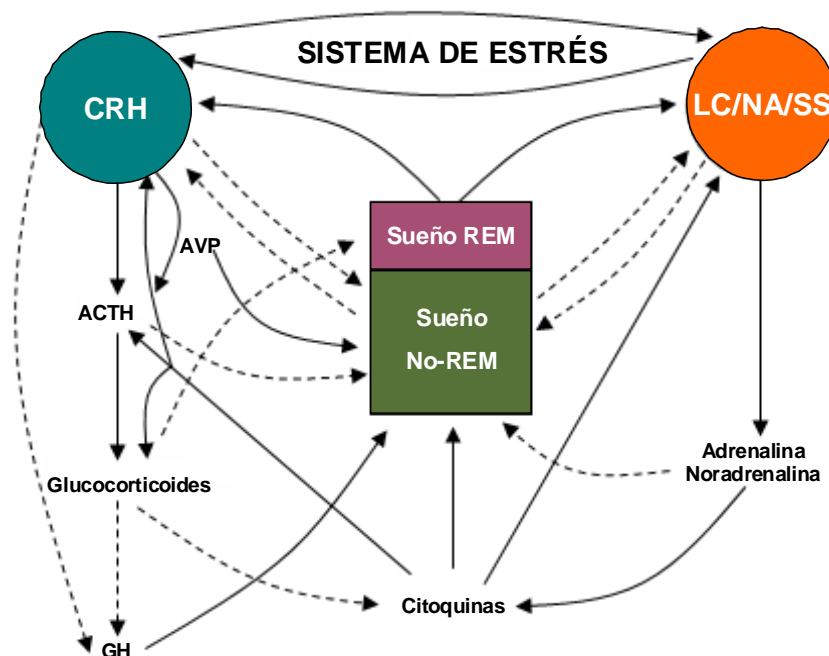


Figura 1.6. Interacciones entre los componentes centrales y periféricos del sistema de estrés y el sueño. CRH = hormona liberadora de la corticotropina; ACTH = corticotropina; LC/NA/SS = locus coeruleus-sistema noradrenérgico/simpático; AVP = arginina vasopresina; GH = hormona del crecimiento. Las líneas continuas representan estimulación/promoción y las líneas discontinuas representan inhibición/alteración. (Modificado de Vgontzas y Chrousos (2002) *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 31, 15-36).

De hecho, la acción antagónica de los glucocorticoides y de las citocinas pro-inflamatorias, como veremos en el *Capítulo 4* de este trabajo, explicaría la semiología de los trastornos por hiperactivación y por hipoactivación crónica (Chrousos, 2007; Vgontzas y Chrousos, 2002).

Algunos estudios recientes han propuesto que las proyecciones de regiones corticolímbicas, tales como la corteza infralímbica, el subículo ventral, el septum lateral y el núcleo del lecho de la estría terminal hacia el APOvl y las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral podrían ser rutas por las cuales la cognición y la emoción modulan los sistemas de control de la vigilia y del sueño (cfr. Saper et al, 2005). La amígdala tiene proyecciones hacia las neuronas del sistema de activación ascendente del tronco cerebral, lo que sugiere cierto grado de regulación límbica del alerta y la activación (Sanford, 2003). Se ha demostrado que la lesión o la manipulación farmacológica del núcleo central de la amígdala no sólo incrementa el nivel de activación durante la vigilia sino también durante el sueño, observándose una alteración de los mecanismos subyacentes a la activación cortical durante el sueño (Benca Obermeyer, Shelton, Droster y Kalin, 2000; Sanford, 2003).

En la investigación básica el marcador principal de hiperactivación durante el sueño son las ondas PGO (Sanford, 2003). Éstas no solo se observan durante las fases REM sino también durante los episodios de transición no-REM-REM tanto en el gato y la rata (cfr. Steriade y McCarley, 2005) como en el ser humano (Fernández-Mendoza et al, 2009a). Sanford (2003) ha sugerido que, dado el papel funcional de la amígdala en el estrés y la emoción, en especial el miedo, esta estructura podría modular la activación de mecanismos subcorticales del alerta que no deberían activarse durante el sueño, lo

que explicaría que en ocasiones el registro de sueño no evidencie la sensación subjetiva de sueño alterado. Sin embargo, esta hipótesis aún debe ser contrastada.

En conclusión, aunque disponemos de una gran cantidad de estudios experimentales que permiten explicar mejor la interacción neural entre los sistemas que regulan la vigilia y el sueño y aquellos implicados en los estados de hiperactivación, todavía se disponen de pocos datos inequívocos que expliquen cómo la activación emocional y la respuesta al estrés modulan los centros de control del sueño.

1.3. Regulación circadiana de la vigilia y el sueño

El organismo no tiene el mismo nivel de activación a lo largo de la vigilia, y tampoco durante el sueño nocturno. En este apartado exponemos cómo los niveles de activación general del organismo varían a lo largo del nictémero, qué mecanismos neurales regulan las oscilaciones en el nivel de activación y los ritmos biológicos y, finalmente, presentamos un modelo que permite describir cómo los procesos de homeostasis del sueño y de control circadiano regulan el ciclo sueño-vigilia.

1.3.1. Variaciones circadianas del nivel de activación

El nivel de activación del organismo en el ser humano y la mayoría de los animales no se mantiene invariable a lo largo de las 24 horas. Esto es evidente durante la noche. Sin embargo, tanto durante la vigilia como durante el sueño el nivel de activación del organismo varía, y no precisamente al azar.

Muchos procesos fisiológicos, y gran parte de la conducta del ser humano, siguen un ritmo regular. De estos ritmos biológicos tal vez los más evidentes sean aquellos que tienen una periodicidad de 24 horas, los denominados ritmos circadianos (Aguirre, 1996). La alternancia sueño-vigilia, la curva de la temperatura corporal o de la

secreción de cortisol son ritmos circadianos endógenos ya que se siguen manteniendo en ausencia de información temporal externa. De hecho, estos tres ritmos están íntimamente relacionados existiendo en situaciones normales un acoplamiento casi perfecto entre los tres (Turek, Dugovic y Laposky, 2005).

La propensión al sueño durante el nictémero es máxima durante la parte descendente de la curva de temperatura corporal, especialmente muy cerca de su nadir (momento en el que un ritmo biológico alcanza su valor mínimo), es decir, entorno a las 11 de la noche (Lavie, 1986). Con este pico máximo de propensión al sueño nos referimos, por tanto, al periodo principal de sueño nocturno. Otro pico de propensión al sueño ocurre 9 horas después del mínimo de temperatura corporal, el cual explicaría el bache postprandrial en el nivel de alerta y la tendencia a dormir la siesta entorno a las tres de la tarde (Lavie, 1986).

Por otro lado, existen periodos durante el nictémero de mínima o casi nula propensión al sueño. Estos periodos, uno matutino y otro vespertino, se denominan “zonas de mantenimiento de la vigilia” (Strogatz, Kronauer, y Czeisler, 1987), conociéndose también al periodo vespertino como “zona prohibida para el sueño” (Lavie, 1986). La zona vespertina ocurre 8 horas antes del nadir del ritmo de la temperatura corporal y dura entre dos y tres horas. La zona matutina ocurre 4 horas después de dicho nadir. Estas zonas son muy relevantes para entender algunos aspectos de las alteraciones del sueño humano ya que en muchos casos las personas con insomnio crónico serán incapaces de dormir la siesta o intentarán dormir dentro de la zona vespertina de mantenimiento de la vigilia (Boivin y James, 2003).

Como se muestra en la Figura 1.7, estas tendencias diurnas al sueño están acopladas a los ritmos de la temperatura corporal y del cortisol.

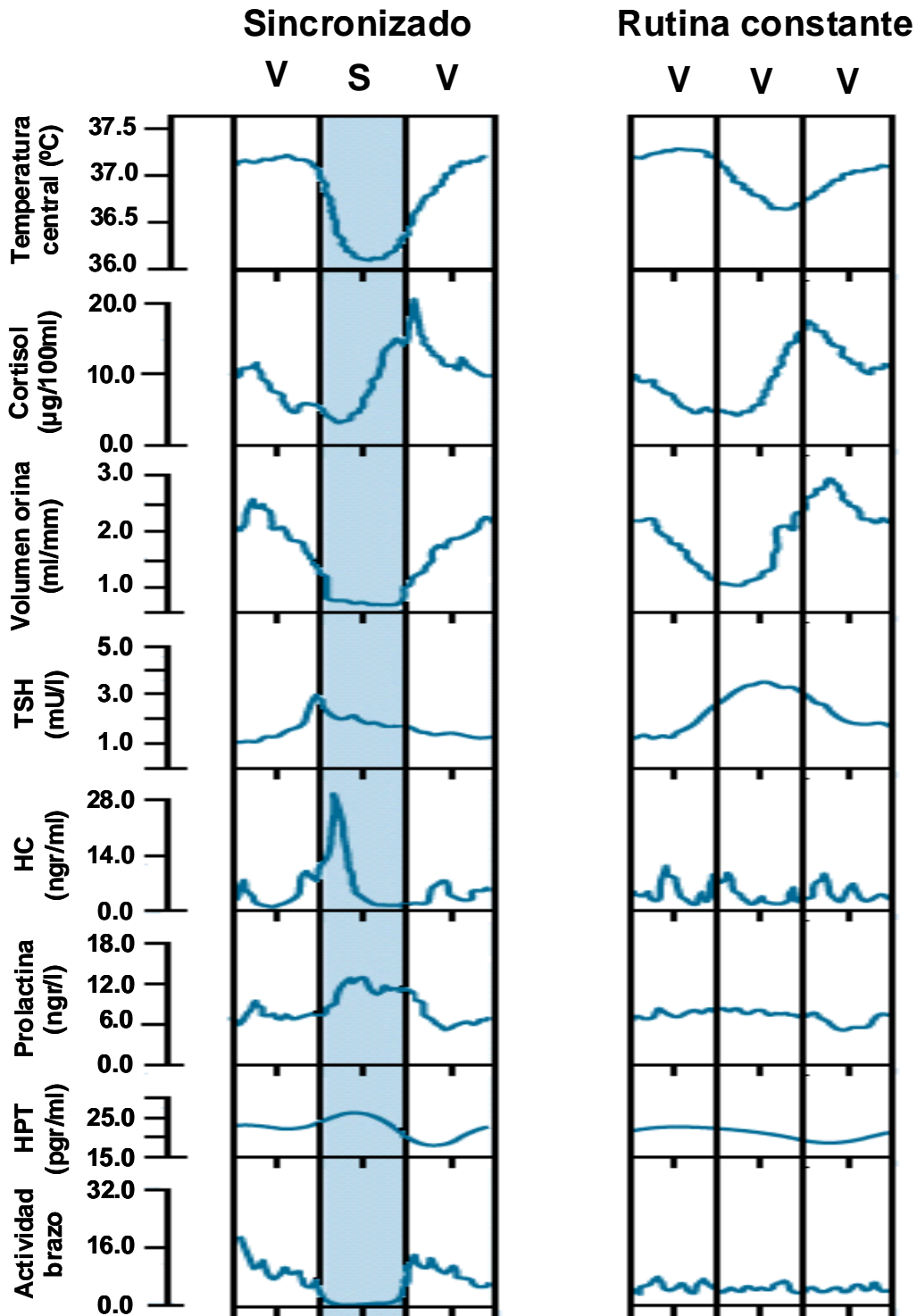


Figura 1.7. Ritmos circadianos y ciclo sueño-vigilia. Perfiles temporales de una serie de variables fisiológicas y conductuales tomadas en un grupo de sujetos estudiado en condiciones de línea de base (columna izquierda) mientras mantenían su horario regular habitual de sueño nocturno (zona sombreada) y vigilia diurna, en comparación con los perfiles de los mismos sujetos en condiciones de rutina constante mientras mantenían un horario de vigilia continua (derecha). **Abreviaturas:** TSH = tirotropina; HC = hormona del crecimiento; HPT = hormona paratifoidea (Modificado de Turek et al, (2005). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, pp. 376).

Como se puede observar en la Figura 1.7, la secreción de cortisol es máxima durante las primeras horas de la mañana, presentando un pico tras el despertar, y es mínima a media noche. El ritmo de la temperatura corporal es el marcador fisiológico más utilizado para determinar la fase circadiana de un sujeto.

Por otro lado, durante el sueño nocturno la cantidad de vigilia tras el inicio del sueño aumenta progresivamente a lo largo de la noche, siendo máxima durante el último tercio de la noche, especialmente en los adultos de mediana edad y mayores (Bixler, Kales, Jacoby, Soldatos y Vela-Bueno, 1984). Además, la cantidad de vigilia durante el último tercio de la noche se asocia también a la mayor cantidad de sueño REM durante ese periodo, lo que hace más probable los despertares; es decir, existe además una distribución circadiana del sueño REM y el sueño no-REM (Carskadon y Dement, 2005).

1.3.2. Control neural de la alternancia circadiana

El reloj biológico principal que regula cuándo debe ocurrir el sueño o la vigilia también regula la mayoría, sino todos, los ritmos circadianos conductuales y fisiológicos. Este reloj biológico principal está situado de forma bilateral en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo anterior y tiene, obviamente, proyecciones recíprocas con los centros que regulan el sueño y la vigilia revisados en los apartados anteriores.

La lesión del NSQ en las ratas provoca que el sueño ocurra en episodios que se distribuyen al azar a lo largo del día y de la noche. Sin embargo, estas ratas lesionadas siguen durmiendo la misma cantidad de tiempo que las ratas ilesas; es decir, la lesión del NSQ altera el patrón circadiano pero no afecta a la cantidad total de sueño (cfr. Turek et al, 2005). Por otro lado, los investigadores han planteado que el ciclo sueño-

vigilia representaría el ritmo circadiano principal ya que muchos otros ritmos biológicos dependen de si el organismo está dormido o despierto (Turek et al, 2005).

El NSQ recibe información del sistema visual para que así la luz pueda sincronizar la mayoría de los ciclos de actividad. Las fibras que se proyectan directamente desde la retina hasta el NSQ configuran la vía retinohipotalámica (cfr. Turek et al, 2005). Por otro lado, los axones de las células ganglionares de la retina que contienen melanopsina, una sustancia fotoquímica (Provencio et al, 2000), proyectan también hacia el área preóptica ventrolateral del hipotálamo (APOvl), el tálamo y los núcleos olivares pretectales (Hattar, Liao, Takao, Berson, y Yau, 2002; Gooley, Lu, Fischer, y Saper, 2003).

En el control de los ritmos biológicos participa además la glándula pineal, la cual segrega durante la noche en respuesta a las aferencias del NSQ una hormona denominada melatonina (Bartness, Powers, Hastings, Bittman, y Goldman, 1993). Esta hormona actúa retroactivamente sobre varias estructuras del cerebro, incluido el NSQ, y controla la secreción de otras hormonas y distintos procesos fisiológicos y conductuales (cfr. Vela-Bueno, Olavarrieta-Bernardino, y Fernández-Mendoza, 2007).

Los axones eferentes del NSQ responsables de la organización del ciclo sueño-vigilia finalizan en la zona subparaventricular (ZSP) (Deurveilher y Semba, 2005). La parte ventral de la ZSP proyecta al núcleo dorsomedial del hipotálamo (HDM), el cual a su vez proyecta a diversas regiones cerebrales entre las que se incluyen el APOvl y las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral (Deurveilher y Semba, 2005). Las proyecciones al APOvl son inhibitoras y, por lo tanto, favorecen el sueño; mientras que las proyecciones a las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral son excitadoras y favorecen la vigilia (Saper, Scammell y Lu, 2005).

De esta forma, estos circuitos neurales permiten la interacción entre la regulación circadiana y los mecanismos que controlan la homeostasis sueño-vigilia (Saper, Scammell y Lu, 2005).

1.3.3. Modelo de los dos procesos

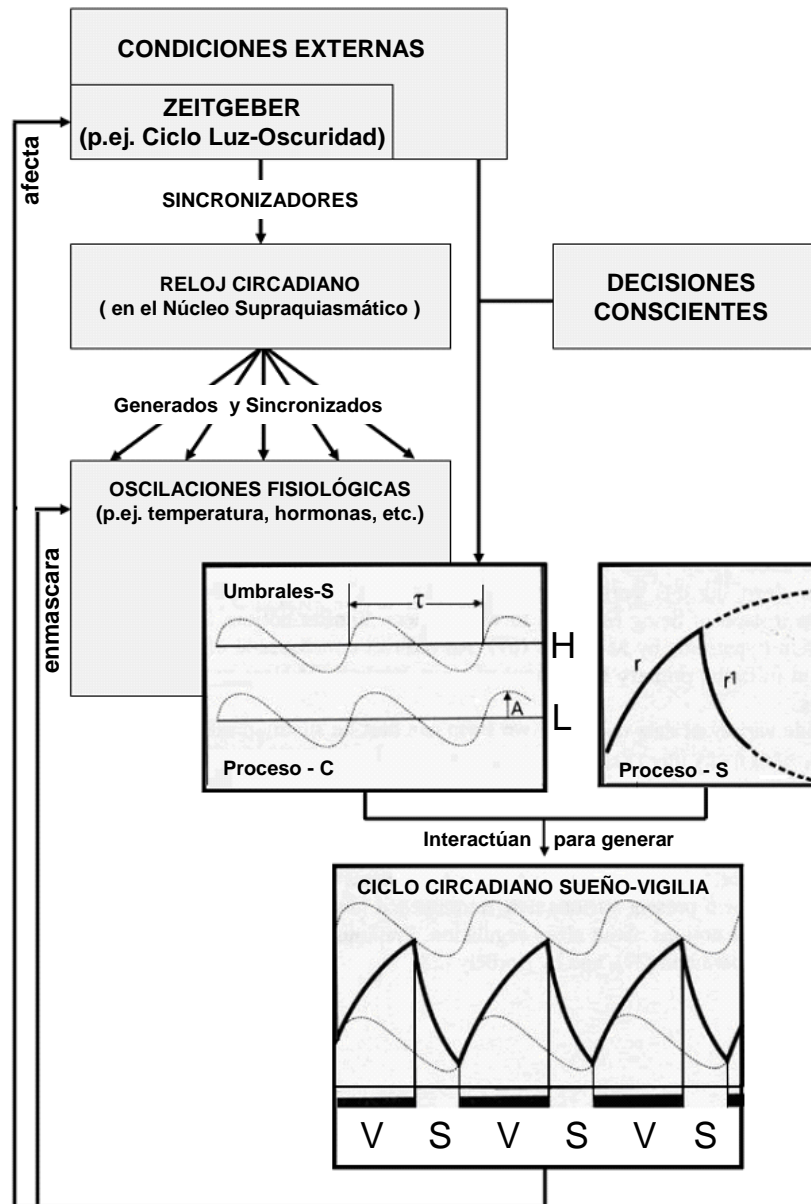
El hecho de que la lesión del NSQ altere el patrón circadiano del ciclo sueño-vigilia sin alterar la cantidad de sueño sugiere que existe una tendencia fisiológica a obtener una determinada cantidad de sueño; es decir, que el sueño es además un proceso regulado por la homeostasis (Bórbely y Achermann, 2005).

El modelo de los dos procesos o de control dual del sueño (ver Figura 1.8), que ha tenido varias reformulaciones (Bórbely, 1982; Bórbely y Achermann, 2005), postula fundamentalmente que la regulación del sueño está controlada por un proceso circadiano (C), que se corresponde con el reloj circadiano endógeno, y por un proceso homeostático (S), que depende de la duración del sueño y de la vigilia precedente.

El proceso homeostático controlaría la cantidad de sueño que necesita una persona, es decir, calcularía la cantidad de “deuda” de sueño que adquiere la persona durante las horas de vigilia. Esta deuda además se correspondería con la acumulación de alguna sustancia química durante la vigilia que generaría la necesidad de dormir. A lo largo de los años se han aislado varios péptidos que parecen ser factores inductores del sueño. Entre ellos se encuentran el péptido inductor del sueño delta, el factor S de Pappenheimer, los péptidos muramílicos, la sustancia promotora del sueño, los nucleótidos, la prostaglandinas, el factor liberador de hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) y las citocinas pro-inflamatorias (McGinty y Szimusiak, 2005).

En la Figura 1.8.A se representa gráficamente la versión actualizada del modelo de los dos procesos.

A)



B)

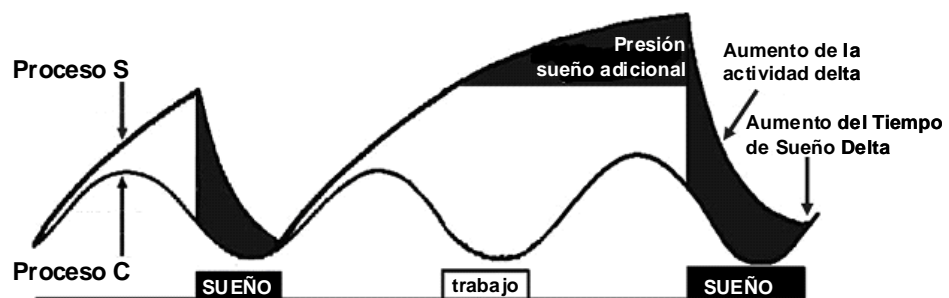


Figura 1.8. Modelo de los dos procesos. Representación gráfica A) del modelo de los procesos homeostático (S) y circadiano (C) de regulación del sueño, y B) de los efectos sobre el proceso S de la privación de sueño (Modificado de Billiard (2003). *Sleep: Physiology, Investigations and Medicine*, pp. 62).

De todos estos factores inductores del sueño, los que parecen tener un papel bien establecido son la adenosina, las citocinas pro-inflamatorias IL-1 e IL-6, la prostaglandina D2, el factor liberador de GH. De hecho, cuando las neuronas están metabólicamente activas se libera adenosina, un neuromodulador nucleósido, y la acumulación de ésta provoca somnolencia (Benington, Kodali y Heller 1995). En la actualidad sabemos que el nivel de adenosina, especialmente en el prosencéfalo basal, va aumentando progresivamente a medida que se prolonga la vigilia (factor inductor del sueño) y disminuye ligeramente durante el sueño (Porkka-Heiskanen, Strecker y McCarley, 2000).

Los estudios de privación de sueño han servido también para confirmar este modelo. Si se priva totalmente de sueño a una persona, cuando se le permita dormir recuperará al menos una parte de ese sueño perdido. De forma específica, en la noche de recuperación el sujeto no dormirá el doble de horas para suplir el sueño perdido, sino que lo que se observará es que aumenta la cantidad de sueño delta y prácticamente se duplica la densidad y potencia de ondas delta (0.5-2 Hz) durante el sueño (ver Figura 1.8.B). Por ello, ambos parámetros se consideran los marcadores fisiológicos del proceso homeostático (Bórbely y Achermann, 2005).

Este modelo de regulación del ciclo sueño-vigilia ha servido como marco conceptual para entender mejor los mecanismos neurobiológicos que controlan la vigilia y el sueño, al plantear la interacción de la homeostasis del sueño con la regulación circadiana.

1.4. Aproximación psicobiológica al estudio del insomnio crónico

La revisión realizada en los apartados anteriores demuestra que en los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento acerca de los mecanismos que

regulan y controlan el sueño y la vigilia. Estos estudios básicos han sido determinantes para entender la etiopatogenia y la fisiopatología de trastornos del sueño como la narcolepsia, en la que está bien demostrada la alteración del sistema hipocretinérgico (Kroeger y de Lecea, 2009; Mignot, 2005).

Aunque la complejidad de los sistemas que controlan el sueño y la vigilia ofrece múltiples hipótesis para explicar el insomnio, los estudios básicos en gatos o ratas no han sido tan fructíferos en el caso del insomnio. Por ejemplo, cualquiera de los sistemas que promueven la vigilia podrían estar excesivamente activados, o alternatively, la inhibición producida por los núcleos de control del sueño sobre aquellos sistemas podría estar atenuada. Como se expondrá en el *Capítulo 4*, los datos más sólidos indican que el insomnio en el ser humano se caracteriza por ser un estado de hiperactivación que se puede manifestar en el plano fisiológico, emocional, cognitivo y conductual (Bonnet y Arand, 2010).

Una consecuencia directa del hallazgo de que las neuronas hipocretinérgicas reciben proyecciones específicas de neuronas CRH es que las neuronas hipocretinérgicas podrían ser una diana directa y un componente esencial de la respuesta aguda al estrés (Pañeda et al, 2005). Esta idea es consistente con los estudios que demostraron una activación central del eje HHS por la infusión de hipocretinas y con la hiperactivación conductual que se asocia con la respuesta de lucha o huida (Kuru et al, 2000). Además del CRH, las aferencias de estructuras límbicas como la amígdala y el núcleo del lecho de la estría terminal podrían implicar que las neuronas hipocretinérgicas tienen un papel importante en la activación simpática en respuesta a estímulos emocionales. Por tanto, la actividad hipocretinérgica puede desempeñar un papel importante también en estados conductuales en los que la hiperactivación es un

componente fundamental, tales como el insomnio (Prober, Rihel, Onah, Sung y Schier, 2006; Yokogawa et al, 2007).

En el ser humano disponemos de un modelo natural de insomnio extremo en el que existe una clara y bien identificada alteración neurobiológica. El insomnio familiar letal es una enfermedad priónica de transmisión autosómica dominante en la que se produce una atrofia selectiva de los núcleos talámicos antero-ventrales y medio-dorsales que conduce a una pérdida progresiva de la capacidad para dormir y una hiperactivación neurovegetativa y motora (Lugaresi y Provini, 2001). La enfermedad suele iniciarse a los 50 años de edad y su curso clínico puede durar entre 7 meses y 7 años. Durante los meses previos al inicio de la enfermedad se pueden observar patrones EEG de vigilia o semi-vigilia intercalados por periodos breves y recurrentes de sueño REM durante las 24 horas del día y un sueño nocturno pobre en husos de sueño y en el que predomina la fase 1 de sueño no-REM (Lugaresi y Provini, 2001). Cuando la enfermedad está ya avanzada los husos de sueño y la actividad delta, es decir, los marcadores EEG de las fases 2, 3 y 4 del sueño no-REM, desaparecen totalmente. Además, según avanza la enfermedad, aumenta tanto la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y la presión arterial como la concentración plasmática de noradrenalina y cortisol.

Los núcleos antero-ventrales y medio-dorsales forman la denominada parte visceral y límbica del tálamo, estando situados entre regiones corticales límbicas y paralímbicas (como la corteza orbitofrontal y el giro cingulado) y el hipotálamo. Lugaresi y Provini (2001) han planteado que la atrofia de estos núcleos produciría una liberación hipotalámica del control corticolímbico lo que llevaría a una preponderancia de los sistemas de activación sobre los sistemas de “desactivación” que produciría un desequilibrio funcional causante de las manifestaciones clínicas nocturnas y diurnas de la enfermedad.

Como se expondrá en el *Capítulo 4*, en el insomnio crónico también se ha descrito una hiperactivación neurovegetativa y neuroendocrina. El posible papel que juegan los circuitos del sistema límbico en el insomnio familiar letal es interesante para entender también el papel de la activación emocional en el origen del insomnio crónico. Sin embargo, dada la rareza y las características fisiopatológicas específicas de esta enfermedad se hace muy difícil poder utilizarla como un modelo neurobiológico “puro” del insomnio crónico.

El requisito de que exista una queja subjetiva de sueño para el diagnóstico de insomnio en el ser humano ha hecho muy difícil, obviamente, disponer de un modelo animal del insomnio. Además, como se verá en profundidad a lo largo de este trabajo, las quejas de sueño en el insomnio no siempre son corroboradas por los registros EEG durante el sueño.

La mayoría de estudios experimentales que han intentado reproducir un modelo animal de insomnio lo que han desarrollado más bien son modelos de privación de sueño (Revel, Gottowik, Gatti, Wettstein y Moreau, 2009), un estado que como veremos a lo largo de este trabajo es muy distinto del insomnio. No obstante, estudios que examinen en animales de laboratorio las alteraciones del sueño en respuesta a un estímulo estresante manipulado por el experimentador podrán dar una información muy valiosa y prometedora para la investigación con seres humanos.

La investigación más interesante en este sentido es, probablemente, la de Cano, Mochizuki y Saper (2008). Estos autores realizaron un estudio en el que inducían a ratas macho alteraciones objetivas del sueño en respuesta a un estímulo estresante. Los investigadores mantuvieron a un grupo de ratas macho en una caja que había sido previamente ocupada por otra rata macho, exponiéndolas a su olor, lo que producía en ellas una respuesta aguda de estrés. Estas ratas mostraron una mayor latencia de sueño,

una mayor cantidad de vigilia y de frecuencias rápidas (actividad gamma) en el EEG durante el sueño tras haber sido expuestas al estímulo estresante (Cano et al, 2008). Luego se sacrificó a las ratas y se estudió la expresión de proteína Fos en su cerebro (el cual es un marcador indirecto de la actividad neuronal ya que la proteína Fos se expresa típicamente cuando las neuronas disparan potenciales de acción). Ésta estaba significativamente elevada en la corteza, el sistema límbico y estructuras que forman parte del sistema de activación ascendente y el sistema neurovegetativo de los animales sometidos a estrés, en comparación con los controles. Pero además esta mayor expresión de proteína Fos también se halló en las áreas cerebrales que inducen el sueño (específicamente, en el APOvl).

Por tanto, los resultados del estudio de Cano, Mochizuki, y Saper (2008) indican que las ratas sometidas a estrés presentan una activación simultánea del sistema de activación y del de sueño. Esto implicaría que la alteración objetiva del sueño, sin una pérdida total de éste, en la rata estresada no sería consecuencia de una disfunción homeostática, sino de la activación simultánea del sistema de activación y del sistema de sueño cuando los animales intentan dormir (Cano et al, 2008). La hipótesis de los autores era que, en el insomnio, el APOvl podría estar totalmente activada como resultado de una presión homeostática y circadiana normal, pero esta área hipotalámica no conseguiría inhibir el sistema de activación ya que éste estaría siendo intensamente activado por el sistema límbico; es decir, en este estado los circuitos de sueño muestran una activación como la que presentan las ratas que no han sido sometidas al estímulo estresante y el sistema de activación y la corteza cerebral muestran una activación similar a la del estado de vigilia (Cano et al, 2008).

En resumen, los resultados de esta investigación, realizada en ratas, apoyan el modelo de la hiperactivación como mecanismo neurofisiológico subyacente al

insomnio. en el marco de este modelo se ha comprobado que se produce un estado de hiperactivación durante el sueño en ratas sometidas a un estímulo estresante. Esto supone un punto de partida para plantear modelos neurales específicos del insomnio crónico en seres humanos que consideren la función del sistema neuroendocrino de respuesta al estrés, del sistema reticular de activación ascendente y del sistema límbico en la fisiopatología del insomnio.

Sin embargo, las alteraciones del sueño asociadas con el estrés en ratas o en gatos son sustancialmente distintas del insomnio crónico en los seres humanos. Es necesario, por tanto, abordar el estudio del insomnio crónico desde una perspectiva psicobiológica que integre las alteraciones neurofisiológicas, neuroendocrinas, cognitivo-emocionales y conductuales.

Capítulo 2

Insomnio, Alcance del Problema

“His insomnia was so bad, he couldn't sleep during office hours”

Arthur Baer

2.1. Epidemiología

El insomnio es el trastorno del sueño más habitual en la práctica clínica. Además su prevalencia en la población general es muy elevada comparada con la de otros trastornos del sueño. Sin embargo, el modo en el que los clínicos o investigadores han definido el insomnio parece haber jugado un papel muy importante en estas cifras. En este apartado trataremos acerca de las distintas definiciones o usos que se han dado del término insomnio, se presentarán datos acerca de su prevalencia en la población general y se revisará su importancia como problema de salud.

2.1.1. Definición y delimitación conceptual

Insomnio quiere decir literalmente “falta de sueño”. Sin embargo, en la práctica, este término se usa con significados muy diversos, lo que, además de introducir cierta confusión en el ámbito clínico, explica la gran disparidad de los resultados de prevalencia de los estudios epidemiológicos.

El término insomnio se ha utilizado para referirse de forma genérica a las dificultades para iniciar o mantener el sueño, el despertar final adelantado y la sensación de no tener un sueño reparador. Sin embargo, muchas personas que reconocen tener éstas dificultades no se quejan necesariamente de tener insomnio, como lo demuestran algunos estudios epidemiológicos y como se puede observar en la clínica (Bixler, Kales, Soldatos, Kales, y Healey, 1979; Ancoli-Israel y Roth, 1999; Ohayon, 2002). Un problema conceptual básico es que muchos clínicos utilizan el término insomnio para referirse a dichas dificultades nocturnas, que pueden estar presentes en una gran variedad de situaciones, patológicas o no, como por ejemplo, tras un acontecimiento estresante sea éste positivo o negativo. De hecho, las clasificaciones diagnósticas como el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, *Diagnostic and*

Statistical Manual) utilizan el término insomnio para referirse a la posible presencia de dificultades del sueño en una gran variedad de trastornos mentales (American Psychiatric Association, 2000).

Los pacientes que consultan por insomnio refieren una o más de estas dificultades de sueño pero además se quejan acerca de su funcionamiento diurno, como por ejemplo, de alteraciones del humor, alteraciones cognitivas, y somnolencia o fatiga, entre otras. Por ello, en muchos estudios se ha utilizado la queja de insomnio *per se* para estudiar los correlatos del insomnio (Bixler et al, 1979; Fernández-Mendoza et al, 2009b; Ford y Kamerow, 1989; Ohayon, 2002; Vela-Bueno, De Iceta, y Fernández, 1999).

2.1.2. Prevalencia y extensión del problema

Aproximadamente un 15-25% de los pacientes que consultan en un centro especializado de sueño reciben el diagnóstico de insomnio crónico (American Psychiatric Association, 2000).

Las cifras de prevalencia del insomnio en muestras de la población general varían mucho de unos estudios a otros, lo que puede explicarse por diferencias metodológicas, principalmente relacionadas con la definición de insomnio utilizada (Bixler et al, 1979; Mellinger, Balter, y Uhlenhuth, 1985; Ford y Kamerow, 1989; Kuppermann et al, 1995; Vela-Bueno et al, 1999; Ancoli-Israel y Roth, 1999; Ohayon, 2002). Para poder explicar mejor este fenómeno, Ohayon (2002) ha revisado los estudios epidemiológicos más relevantes y los ha agrupado en cuatro categorías en función de la definición de insomnio utilizada.

En primer lugar, estarían los estudios que incluyen las cifras de prevalencia de las características nocturnas del insomnio, tales como la dificultad para iniciar y/o

mantener el sueño o la queja de sueño no reparador, con independencia de su duración o de la existencia de correlatos diurnos (por ejemplo, quejas de fatiga). Con esta definición, alrededor de un tercio de la población general tiene al menos alguna de las características clínicas nocturnas propias del insomnio.

El segundo grupo lo componen los estudios que, además de las características nocturnas, tienen en cuenta las diurnas. Cuando se incluyen las características clínicas diurnas típicas del insomnio en su definición, la prevalencia se sitúa entre el 9 y el 15%.

El tercer grupo incluye los estudios de prevalencia de la insatisfacción con la cantidad o calidad del sueño, es decir, agrupa de forma genérica a sujetos que se consideran “malos durmientes”, tienen problemas de insomnio o están insatisfechos con la calidad o cantidad de sueño. Cuando se utiliza esta definición, las cifras de prevalencia son muy similares a las de la segunda definición, situándose entre el 8 y el 18% de la población general.

El cuarto grupo lo constituyen los estudios de prevalencia de los diagnósticos de insomnio de acuerdo con los criterios de clasificaciones como los del DSM, tercera edición revisada –DSM-III-R– (American Psychiatric Association, 1987) y cuarta edición –DSM-IV– (American Psychiatric Association, 2000), o los de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, primera edición –ICSD– (American Sleep Disorders Association, 1997). Así, la prevalencia de los diagnósticos de insomnio según la clasificación del DSM-IV es aproximadamente de un 6%.

Con cualquiera de las definiciones descritas, las cifras de prevalencia son más altas en las mujeres que en los hombres y, en función de la definición utilizada, se puede observar la influencia de la edad (Ohayon, 2002). En este sentido, la prevalencia de las características nocturnas del insomnio aumenta con la edad, mientras que la prevalencia

de la insatisfacción con el sueño y de los diagnósticos de insomnio varía poco con la edad (Ohayon, 2002).

En resumen, la prevalencia de las características nocturnas del insomnio en la población general se estima en un 30%, mientras que la del insomnio como trastorno, según lo definen las clasificaciones DSM-IV o ICSD, se estima entre un 5 y un 10% (Ohayon, 2002). En la Figura 2.1 se representa gráficamente la prevalencia del insomnio en función de las distintas definiciones utilizadas.

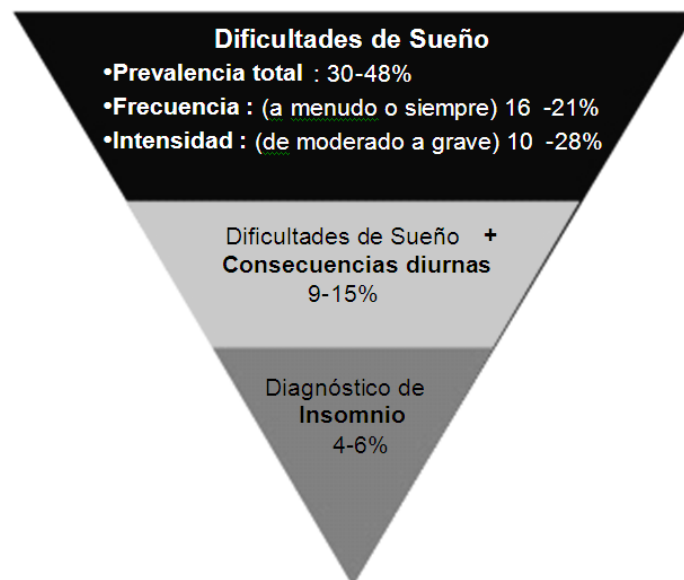


Figura 2.1. Prevalencia del insomnio en la población general

2.2. Salud pública

2.2.3. El insomnio como factor de riesgo

Como ya se ha mencionado, el insomnio es, con diferencia, el trastorno de sueño más frecuente en la práctica clínica y de mayor prevalencia en la población general. Sin embargo, aunque la evidencia apunta a que el insomnio tiene importantes implicaciones para la salud pública, como bajo rendimiento en el trabajo, absentismo laboral, costes elevados para el sistema público de salud, y peor calidad de vida en general, sin mucho

menores las evidencias que relacionan el insomnio crónico con una mayor morbilidad (p.ej., problemas cardiovasculares). Como veremos más adelante, esta falta de evidencia puede deberse a un pobre entendimiento de su fisiopatología.

El insomnio se ha asociado a la presencia de distintos problemas físicos. En muestras de la población general los sujetos con insomnio crónico refieren más habitualmente problemas cardíacos, hipertensión, dolor crónico, y problemas gastrointestinales, urinarios, o respiratorios (Katz y McHorney, 1998; Taylor et al, 2007); o bien, visto de otra forma, los sujetos con hipertensión, dolor crónico, problemas respiratorios, gastrointestinales, y urinarios se quejan más habitualmente de insomnio (Taylor et al, 2007). A la relación entre el insomnio y el dolor crónico se le ha presentado especial atención clínica. En un estudio, más del 40% de los insomnes referían tener al menos un problema crónico de dolor físico (Ohayon, 2005). Tang, Wright, y Salkovskis (2007) han hallado que el 53% de pacientes con dolor crónico presentan una gravedad subjetiva de insomnio (basada en las características clínicas nocturnas y diurnas) concordante con la presencia de insomnio clínicamente significativo.

La posible existencia de una relación entre los problemas cardiovasculares y el insomnio ha sido más inconsistente (Schwartz et al, 1999; Phillips y Mannino, 2007; Suka, Yoshida, y Sugimori, 2003; Janson, Lindberg, Gislason, Elmasry, y Broman, 2001; Bixler, Vgontzas, Lin, Vela-Bueno, y Kales, 2002; Mallon, Broman, y Hetta, 2002). Los estudios que han examinado la relación entre las dificultades de sueño y problemas coronarios han hallado un riesgo significativo ($OR = 1.5-3.9$) para los sujetos que se quejan de dificultades para iniciar el sueño (Schwartz et al, 1999; Mallon et al, 2002). En un estudio reciente, realizado en la población general con medidas objetivas del sueño (Vgontzas, Liao, Bixler, Chrousos, y Vela-Bueno, 2009a), se halló

que los sujetos con insomnio crónico (definido por la presencia de una queja de insomnio de más de un año de duración), presentaban un mayor riesgo de hipertensión (OR = 2.4), mientras que el grupo de “malos durmientes” (definidos por la presencia de dificultades moderadas o graves para iniciar o mantener el sueño, despertar final adelantado, y/o sueño reparador), no presentaban un mayor riesgo de hipertensión. Cuando los autores introdujeron el criterio de duración corta de sueño medida objetivamente en el laboratorio de sueño, los sujetos con insomnio crónico con duración corta de sueño se asociaban con un alto riesgo de hipertensión (OR = 3.5–5.0), mientras que por el contrario los insomnes crónicos con una duración normal de sueño (igual o mayor a 6 horas objetivas de sueño) no presentan un riesgo significativo de hipertensión. Ante estos resultados los autores sugirieron que tanto la gravedad/cronicidad como la duración objetiva del sueño en el insomnio parecen desempeñar un papel importante en la asociación entre el insomnio y la hipertensión, lo que explicaría los hallazgos inconsistentes de los estudios previos, en los que ninguno utilizó medidas objetivas de sueño (Vgontzas et al, 2009a). En un estudio posterior realizado en la misma población, los autores examinaron la asociación entre el insomnio crónico y la diabetes tipo 2, encontrando hallazgos similares: la duración objetiva del sueño en el insomnio tiene un efecto sinérgico sobre el riesgo de morbilidad médica (Vgontzas et al, 2009b). Por otro lado, la asociación entre el insomnio y las tasas de mortalidad no está tan clara (Phillips y Mannino, 2005).

La asociación más consistente entre el insomnio y otros problemas de salud se ha encontrado al examinar su asociación con la psicopatología, siendo la relación entre el insomnio y la depresión la más fuerte (Riemann y Voderholzer, 2003). En la práctica la situación es muy compleja ya que se estima que aproximadamente un 40% de las

personas con insomnio tiene un problema psicopatológico comórbido (Ford y Kamerow, 1989; McCall, 2001).

Además, las personas que consultan por insomnio crónico a un especialista se pueden diagnosticar con una categoría del eje I (p.ej., trastorno distímico, trastornos de ansiedad, trastornos de ajuste o por adaptación, trastornos somatoformes, o trastornos por abuso de sustancias) o del eje II del DSM (p.ej., trastornos o rasgos obsesivo-compulsivos, dependientes, o evitativos) (Tan, J.D. Kales, Kales, Soldatos, y Bixler, 1984). Los estudios con el *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI) han demostrado de forma consistente que la gran mayoría (75-85%) de personas que consultan por insomnio crónico tiene una puntuación elevada en alguna escala, especialmente la que mide depresión, a un nivel clínicamente significativo (Kales, Caldwell, Preston, Healey, y J.D. Kales, 1976; Kales, Caldwell, Soldatos, Bixler, y J.D. Kales, 1983).

Pese a la fuerte asociación entre el insomnio crónico y la depresión, diversos estudios han puesto de manifiesto que una queja primaria de insomnio crónico asociada con depresión podría diferir en términos fisiopatológicos de la depresión sin insomnio. En el insomnio crónico con depresión, los parámetros PSG fundamentalmente alterados son los referidos a la continuidad y duración del sueño (Vgontzas et al, 1994; ver Tabla 2.3), mientras que en la depresión tanto los parámetros de continuidad y duración del sueño como los del sueño REM están típicamente alterados (Benca, Obermeyer, Thisted, y Gillin, 1992; Riemann, Berger, y Voderholzer, 2001; Thase, 2006).

Las personas con depresión suelen presentar una menor cantidad de sueño delta (fases 3 y 4 del sueño no-REM), una menor latencia de sueño REM y una mayor densidad de movimientos oculares durante el sueño REM (Riemann et al, 2001). Además, en el insomnio crónico la secreción de cortisol está correlacionada con índices

de alteración objetiva del sueño como el tiempo total de vigilia o el porcentaje de fase 1 del sueño no-REM (Vgontzas et al, 1998; Vgontzas et al, 2001), mientras que en la depresión la hipercortisolemia se relaciona con variables del sueño REM (Chrousos y Gold, 1992). Por otro lado, el grado de ajuste, malestar o alteración psicológica en el insomnio correlaciona con la alteración objetiva del sueño (Kales et al, 1984), mientras que en la depresión sin insomnio existe una disociación entre la profundidad de la depresión y las alteraciones objetivas del sueño (Thase, 2006). Finalmente, mientras que la privación total y aguda de sueño no tiene un efecto beneficioso sobre el estado de ánimo en los insomnes con depresión, ésta produce una mejoría del estado de ánimo en las personas con depresión sin insomnio (Giedke y Schwärzler, 2002; Adrien, 2002). Es decir, el insomnio con depresión y la depresión por sí sola parecen ser dos entidades distintas, necesitándose más estudios que ayuden a entender la compleja relación entre el insomnio y la depresión.

Por otro lado, en dos revisiones de estudios epidemiológicos realizados en la población general, Taylor y colaboradores (Taylor, Lichstein, y Durrence, 2003; Taylor, Lichstein, Durrence, Reidel, y Bush, 2005) mostraron que el insomnio predice por sí sólo la depresión, la ansiedad, el abuso o dependencia de sustancias, y el suicidio. Por ejemplo, en uno de los estudios, los individuos con quejas de insomnio durante el último año pero sin historia previa de trastornos psicopatológicos presentaban un mayor riesgo de depresión mayor, de trastorno de pánico, y de abuso de alcohol al año de seguimiento que los individuos que no habían referido quejas de insomnio (Weissman, Greenwald, Niño-Murcia, y Dement, 1997).

El grado de asociación entre el insomnio y el desarrollo longitudinal de depresión (a los 1–3 años) se ha demostrado empíricamente especialmente fuerte (Riemann y Voderholzer, 2003). En un estudio realizado sobre una muestra muy

extensa de individuos de entre 15 y 100 años de edad, el insomnio aparecía antes (>40%) o al mismo tiempo (>22%) que la depresión (Ohayon y Roth, 2003). Este estudio también halló que el insomnio aparecía al mismo tiempo (>38%) o después (34%) que los trastornos de ansiedad (Ohayon y Roth, 2003).

Los estudios realizados en muestras con jóvenes han sido particularmente interesantes ya que aislar el riesgo de desarrollo de depresión asociado al insomnio en muestras de adultos de mediana edad o mayores es difícil por su relación con otros problemas de salud. Johnson, Roth, Schultz, y Breslau (2006a) hallaron que en una muestra de adolescentes de la población general, en el 69% de los casos el insomnio precedía a la depresión, mientras que los problemas de ansiedad precedían al insomnio en el 73% de los casos. Por otro lado, en un estudio que examinó las características de los adolescentes que se habían suicidado se encontró una mayor presencia de insomnio durante la semana previa al suicidio (Goldstein, Bridge, y Brent, 2008).

En conjunto, estos estudios demuestran que el impacto del insomnio sobre la salud no debe ser desestimado, en especial por su asociación con los trastornos psicopatológicos. Aún así, la dirección de la relación entre el insomnio y dichos trastornos tiene que ser estudiada más a fondo, ya que el insomnio o las dificultades de sueño podrían ser un primer síntoma, parte de un episodio prodrómico, de los trastornos depresivos o de ansiedad, o bien puede ser un trastorno en sí que juega un papel en la aparición (precipitante) o en la vulnerabilidad (predisponente) de dichos trastornos psicopatológicos (Johnson, Roth, y Breslau, 2006b).

En conclusión, aunque la relación entre el insomnio crónico y los trastornos psicopatológicos, especialmente la depresión, se ha mostrado estadísticamente fuerte tanto de forma transversal como longitudinal, los estudios existentes no han permitido

responder todavía a dos preguntas: (1) *¿quiénes desarrollarán depresión?* y (2) *¿por qué tienen un mayor riesgo de desarrollar depresión los sujetos con insomnio crónico?*.

2.2.4. Impacto psicosocial y socioeconómico

Además de presentar una alta comorbilidad con problemas de salud física y mental, el insomnio está asociado con consecuencias personales y sociales muy significativas. En un estudio realizado en pacientes de atención primaria se observó que las personas con insomnio tenían el doble de bajas laborales por enfermedad que las personas sin quejas de sueño (Simon y Von Korff, 1996). En otro estudio poblacional se mostró que los insomnes calificaban su calidad de vida como “mala” mucho más frecuentemente (22%) que las personas sin quejas de dificultades con el sueño (3%) (Hajak, 2001). Así, se ha mostrado que el impacto del insomnio sobre la calidad de vida es similar al que se halla asociado a otros trastornos crónicos como la depresión mayor o la insuficiencia cardíaca (Katz y McHorney, 2002; Daley et al, 2009a).

Cuando se han evaluado los costes económicos derivados del uso de los recursos sanitarios, del absentismo laboral, de accidentes, o del consumo de alcohol, los costes anuales estimados en Estados Unidos de America se sitúan entre los 35 y los 107 billones de dólares al año (Chilcott y Shapiro, 1996; Stoller, 1994). Cifras similares se han encontrado en la población general Canadiense (Daley, Morin, LeBlanc, Grégoire, y Savard, 2009b).

La utilización del sistema de salud, definido a partir del número de consultas médicas y hospitalizaciones, es consistentemente mayor en los insomnes que en los individuos sin quejas de sueño (Léger, Guilleminault, Bader, Lévy, y Paillard, 2002; Novak, Mucsi, Shapiro, Rethelyi, y Kopp, 2004). De hecho se ha demostrado que los costes directos relativos al uso de farmacia, urgencias, hospitalización y consultas es

mayor en los insomnes independientemente de la edad que tengan (Ozminkowski, Wang, y Walsh, 2007).

También se han comparado los costes directos del insomnio para el sistema sanitario en distintos países. Por ejemplo, en 1995 el coste directo estimado en Estados Unidos de America era de unos 13.9 miles de millones de dólares y en Francia de unos 2.1 miles de millones de dólares para el insomnio (Walsh y Engelhardt, 1999; Léger, Levy, y Paillard, 1999). Las diferencias entre estas cifras pueden deberse a la existencia o no de un sistema público y generalizado de salud. Aún así, las cifras son muy elevadas. El rendimiento en el puesto de trabajo también ha sido motivo de estudio. Las personas con insomnio faltan al trabajo el doble que las personas sin quejas de insomnio, siendo el absentismo laboral especialmente prevalente en los hombres y en la clase trabajadora (Léger, Massuel, y Metlaine, 2006). Se demostrado que los costes extra derivados del absentismo laboral producido por el insomnio (p.ej., menor productividad y mantenimiento del salario) suelen revertir sobre el empleador (Godet-Cayré et al, 2006).

En conjunto estos hallazgos demuestran que el insomnio crónico es un importante problema de salud pública que está asociado, no sólo con la presencia de problemas de salud física y mental, sino también con una peor calidad de vida, un peor rendimiento y un mayor absentismo laboral.

Capítulo 3

Características Clínicas del Insomnio

*“In its early stages, insomnia is almost an oasis
in which those who have to think or suffer darkly take refuge”*

Sidonie Gabrielle Colette

3.1. Características clínicas y diagnóstico

Como hemos visto el término insomnio se ha utilizado para referirse tanto a las dificultades de sueño como a un conjunto de síntomas nocturnos y diurnos que pueden configurar un síndrome o trastorno. Por ello, es necesario delimitar qué se entiende por insomnio crónico a través de su caracterización clínica. En este apartado se revisarán las características clínicas del insomnio crónico, su clasificación diagnóstica según los distintos manuales realizados por consenso y los subtipos propuestos en ellas.

3.1.1. *Status nosológico del insomnio*

Aunque la mayoría de las personas reconocen una enfermedad cuando la “ven”, en realidad definir las características esenciales de una enfermedad puede resultar muy difícil. Desde la medicina clásica, se ha establecido una jerarquía que describe la relación entre los síntomas y las enfermedades (Buysse, 2003; Billiard y Bentley, 2004).

En el nivel clínico más básico, los *síntomas* representan la queja subjetiva referida por el paciente mientras que los *signos* son los indicadores objetivos de un síntoma específico. Los síntomas y signos de un paciente se pueden organizar en torno a un *síndrome*, el cual incluye un complejo de síntomas y signos que típicamente siguen un curso clínico característico. Un *trastorno* presenta todas las características de un síndrome, pero además incluye la connotación de sufrimiento, desviación del estado normal o un funcionamiento anormal. Finalmente, las *enfermedades* se describen generalmente en términos de síntomas, signos, curso, y pérdida de la función tal y como se ha descrito anteriormente, pero además se conoce bien su etiología. La medicina ofrece ejemplos de muy diversos modelos de enfermedad que difieren en términos del tipo de etiopatogénesis. En la Figura 3.1 se representa gráficamente el producto de la relación entre estos constructos.

Otra distinción importante en la consideración del status nosológico es la distinción entre modelos categoriales y dimensionales (Buysse, 2003). Un *modelo categorial* asume que los individuos que tienen un trastorno o enfermedad difieren de la población en una característica fundamental (ya sea por su función o por su anatomía). Un *modelo dimensional* asume que los individuos, estén o no afectados por un trastorno o enfermedad, provienen de la misma población, de forma que los individuos afectados simplemente pasan un determinado umbral.

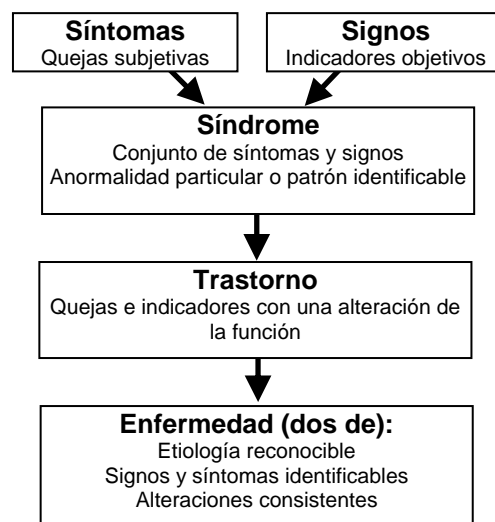


Figura 3.1. Definiciones generales en medicina

En la actualidad el insomnio crónico se considera un trastorno, más que una enfermedad, ya que presenta las características de un síndrome clínico que produce sufrimiento, malestar o alteraciones funcionales, pero para el cual no se ha definido de forma clara, ya sea con datos objetivos o por consenso, su etiología (Harvey, 2001; Buyssee, 2003; Billiard y Bentley 2004).

En la mayoría de los casos se ha seguido un modelo dimensional basado en síntomas para realizar el diagnóstico o para incluir sujetos con insomnio crónico en las

investigaciones (Harvey, 2001; Buysee, 2003), lo que podría explicar por qué las cifras de prevalencia varían de un estudio epidemiológico a otro (Ohayon, 2002).

Además, existe cierta confusión ocasionalmente acerca de si un sujeto o un grupo de sujetos debería considerarse que tiene el trastorno como tal (Buysee, 2003; Billiard y Bentley 2004), como ocurre por ejemplo en aquellos que han afirmado que la apnea del sueño es una de las causas del insomnio crónico, estudios que comentaremos en el *Capítulo 5* (Krakow et al, 2001a; Krakow et al, 2001b).

3.1.2. Características clínicas del insomnio

El insomnio se debe identificar por sus características clínicas nocturnas y diurnas (American Psychiatric Association, 2000; American Academy of Sleep Medicine, 2005; Edinger et al, 2004). Las nocturnas son las dificultades para iniciar o mantener el sueño, el despertar final adelantado y la sensación de no tener un sueño reparador, que se dan a pesar de existir una oportunidad temporal adecuada para dormir. Las diurnas son la sensación de fatiga, el estado de ánimo negativo (p.ej., tristeza, nerviosismo o irritabilidad), la percepción de un rendimiento cognitivo alterado (p.ej., quejas de atención, concentración o memoria), dificultades interpersonales y laborales, y una preocupación excesiva acerca del sueño y la capacidad para dormir.

La mayoría de personas con insomnio tienen una historia de sueño fácilmente alterable, ligero o no reparador antes del desarrollo de problemas de sueño más persistentes (American Psychiatric Association, 2000; American Academy of Sleep Medicine, 2005). Pueden, así mismo, tener una historia de trastornos del estado de ánimo o de ansiedad (American Psychiatric Association, 2000). Además, suelen presentar quejas referidas a problemas psicossomáticos/psicofisiológicos como dolor de

cabeza tensional, o problemas gastrointestinales (American Psychiatric Association, 2000; American Academy of Sleep Medicine, 2005).

El insomnio ocurre con mayor frecuencia en las mujeres y en la edad adulta. Los adultos jóvenes se quejan típicamente de dificultades para conciliar el sueño, mientras que los adultos de mediana edad y mayores se quejan más frecuentemente que los anteriores de dificultades para mantener el sueño y de despertar final adelantado (American Psychiatric Association, 2000; American Academy of Sleep Medicine, 2005; Ohayon, 2002).

En la mayoría de los casos el inicio del trastorno suele ser abrupto y relacionado con acontecimientos estresantes. Típicamente se inicia cuando la persona es un adulto joven o de mediana edad, siendo raros los casos de inicio en la niñez o la pubertad. El curso del insomnio puede ser muy variable, puede limitarse a un periodo de varios meses, si por ejemplo se asocia con un estresor identificado y se resuelve cuando éste desaparece (insomnio transitorio). Sin embargo, aproximadamente un 50-75% de las personas con queja de insomnio presentan síntomas crónicos que persisten durante más de un año (American Psychiatric Association, 2000).

Por tanto, el insomnio quedaría definido por tres aspectos fundamentales: las dificultades con el sueño nocturno, la alteración del funcionamiento diurno, y la presencia de una oportunidad adecuada para dormir.

3.1.3. Estudios polisomnográficos en el insomnio

Como en muchas áreas de la ciencia, el conocimiento acerca del sueño humano emergió a partir del desarrollo de tecnologías que permitían su medida y cuantificación objetiva. Poco después del desarrollo del electroencefalograma (EEG), Loomis, Harvey, y Hobart (1936) descubrieron que en los seres humanos la actividad eléctrica cerebral

durante el sueño era distinta de aquella que se registraba en vigilia (Loomis, Harvey, y Hobart, 1936; Loomis, Harvey, y Hobart, 1937).

El descubrimiento del sueño paradójico o de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movements*), fruto de estudiar conjuntamente la actividad EEG, electromiográfica (EMG) y electrooculográfica (EOG) (Aserinsky y Kleitman, 1953; Jouvet, Michel, y Courjon, 1959) y el descubrimiento de su asociación con los ensueños (Dement y Kleitman, 1957), incrementó el interés por los estudios objetivos del sueño.

Unos años más tarde, al registro de la “tríada básica” (EEG, EMG y EOG) se añadieron otras variables fisiológicas adicionales, como el electrocardiograma (ECG), la respiración o los movimientos de las piernas (Gastaut, 1968; Coccagna, 1968). A este tipo de registro se le conoce como poligrafía de sueño o polisomnografía (PSG). Desde entonces la PSG se ha mantenido como el “*gold standard*” para medir de forma objetiva el sueño. En este apartado revisaremos los hallazgos de los estudios PSG más relevantes realizados en pacientes o sujetos voluntarios con insomnio.

A partir de 1967, cuando se realizó el primer estudio PSG en “malos durmientes” (Monroe, 1967), se comenzaron a llevar a cabo una gran cantidad de estudios que pretendían evaluar las características objetivas del sueño en sujetos con quejas de insomnio (Karacan, Williams, Salis, y Hirsch, 1971; Frankel, Coursey, Buchbinder, y Snyder, 1976; Carskadon et al, 1976; Gaillard, 1978; Gillin, Duncan, Pettigrew, Frankel, y Snyder, 1979; Coates et al, 1982).

Sin embargo, estos primeros estudios presentaban importantes limitaciones metodológicas ya que o bien las muestras solían ser relativamente pequeñas (entre 10 y 20 sujetos) o bien no disponían de un grupo control.

Tabla 3.1. Estudios polisomnográficos (PSG) en sujetos con insomnio

Autores	Tipo de sujetos y diagnóstico	n/n	LS	TTS	ES	TDDIS	%F1	%F2	%SD	%REM
Voluntarios										
Monroe, 1967	Malos durmientes	16/16	↑	↓	↓	↑	↑			↓
Spinweber et al, 1985	Malos durmientes	30/30								
Karacan et al, 1971	Insomnio	10/10	↑	↓	↓				↑	
Sugerman et al, 1985	Insomnio	16/8								
Haynes et al, 1985	Insomnio	19/22								
Freedman, 1986	Insomnio	12/12	↑							
Gaillard, 1978	Insomnio crónico	16/16	↑	↓	↓	↑			↓	
Coates et al, 1982	Insomnio crónico	12/12	↑	↓	↓	↑				
Mendelson et al, 1984a	Insomnio crónico	10/10	↑	↓	↓	↑				
Mendelson et al, 1984b	Insomnio crónico	10/10	↑	↓	↓	↑				
Seidel et al, 1984	Insomnio crónico	138/89	↑	↓						
Rosa y Bonnet, 2000	Insomnio crónico	121/56								
Means et al, 2003	Insomnio primario	52/49	↑		↓					
Orff et al, 2007	Insomnio primario	32/17								
Buyse et al, 2008	Insomnio primario	48/25								
Sugerman et al, 1985	Insomnio objetivo	8/8	↑	↓	↓	↑				
Salin-Pascual et al, 1992	Insomnio objetivo	7/7	↑	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↓
Bastien et al, 2008	Insomnio psicofisiológico	15/16	↑	↓	↓	↑				↓
Bastien et al, 2009a	Insomnio psicofisiológico	14/14		↓	↓	↑				
Bastien et al, 2009b	Insomnio psicofisiológico	14/14		↓	↓	↑				
Haynes et al, 1985	Insomnio psicofisiológico	10/22	↑							
Sugerman et al, 1985	Insomnio subjetivo	8/8								
Haynes et al, 1985	Insomnio subjetivo	9/22								
Salin-Pascual et al, 1992	Mala percepción del sueño	7/7					↑	↑	↓	↓

Abreviaturas: n/n = numero de sujetos insomnes / controles, respectivamente; ↑ = significativamente mayor en los insomnes; ↓ = significativamente menor en los insomnes; “en blanco” = sin diferencias entre los insomnes y los controles.; *comparado con valores normativos; LA = latencia de sueño; TT = tiempo total de sueño; ES = eficiencia de sueño; TDDIS = tiempo despierto después del inicio del sueño; %F1 = porcentaje de fase 1; %F2 = porcentaje de fase 2; %SD = porcentaje de sueño delta (fases 3 y 4); %REM = porcentaje de fase REM.

Tabla 3.1. Continuación.

Autores	Tipo de sujetos y diagnóstico	n/n	LS	TTS	ES	TDDIS	%F1	%F2	%SD	%REM
<i>Pacientes</i>										
Mendelson et al, 1986	Insomnio	10/10		↓						
Gillin et al, 1979	Insomnio crónico	18/41	↑	↓	↓	↑				↓
Kales et al, 1984	Insomnio crónico	150/100	↑	↓	↓					
Frankel et al, 1976	Insomnio primario	18/18	↑	↓	↓				↓	
Terzano et al, 2003	Insomnio primario	24/25	↑	↓	↓	↑	↑		↓	
Feige et al, 2008	Insomnio primario	100/100		↓	↓	↑				↓
Jurysta et al, 2009	Insomnio primario	14/14	↑		↓	↑				↓
Reynolds et al, 1984	Insomnio psicofisiológico	10/0*	↑	↓	↓	↑				
Mendelson, 1995	Insomnio psicofisiológico	21/0*	↑	↓	↓					
Mendelson, 1995	Mala percepción del sueño	7/0*								
Parrino et al, 2009	Insomnio paradójico	20/20					↑	↑	↓	
<i>Ambos</i>										
Carskadon et al, 1976	Insomnio crónico	122/0*	↑	↓	↓					
Vgontzas et al, 1994	Insomnio crónico	375/150	↑	↓	↓	↑				
Bonnet y Arand, 1995	Insomnio crónico	10/10	↑	↓	↓	↑		↓		↓
Edinger et al, 1997a	Insomnio primario	32/32								
Edinger et al, 2008	Insomnio primario	79/84			↓	↑				
Edinger et al, 2001	Insomnio primario	33/35								
Edinger et al, 2000	Insomnio objetivo	35/28	↑	↓	↓	↑				
Krystal et al, 2002	Insomnio objetivo	18/20		↓	↓	↑		↓		↓
Hauri y Fisher, 1986	Insomnio psicofisiológico	22/22	↑	↓	↓	↑	↑			
Hauri y Fisher, 1986	Insomnio y trastorno distímico	19/22	↑	↓	↓	↑	↑		↓	
Bonnet y Arand, 1997	Mala percepción del sueño	9/9								
Edinger et al, 2000	Insomnio subjetivo	22/28								
Krystal et al, 2002	Insomnio subjetivo	12/20								↑

Abreviaturas: n/n = numero de sujetos insomnes / controles, respectivamente; ↑ = significativamente mayor en los insomnes; ↓ = significativamente menor en los insomnes; “en blanco” = sin diferencias entre los insomnes y los controles.; *comparado con valores normativos; LA = latencia de sueño; TT = tiempo total de sueño; ES = eficiencia de sueño; TDDIS = tiempo despierto después del inicio del sueño; %F1 = % de fase 1; %F2 = % de fase 2; %SD = % de sueño delta; %REM = % de fase REM.

Por ello, el estudio realizado por Kales y colaboradores (1984), que utilizó una muestra de 150 pacientes insomnes, y el realizado por Seidel y colaboradores (1984) en una muestra de 138 insomnes de la población general se consideran los de mayor relevancia de entre los estudios iniciales que utilizaron PSG para evaluar el sueño nocturno de pacientes con insomnio crónico. Diez años más tarde, Vgontzas, Bixler, Kales, Manfredi, y Tyson (1994) publicaron el que sería considerado como el estudio de referencia acerca de las características PSG de los insomnes (Littner et al, 2003), al utilizar una muestra compuesta tanto de pacientes ($n = 175$) como de sujetos de la población general ($n = 200$) con insomnio crónico.

Aunque en la actualidad muchos estudios con objetivos clínicos o de investigación han incluido datos PSG de los sujetos con insomnio que participan en el estudio, se ha abandonado el estudio *per se* de dichos parámetros PSG y su variabilidad debido a las recomendaciones de grupos de expertos (Reite, Buysse, Reynolds, y Mendelson, 1995). En la Tabla 3.1 se presenta una revisión de los hallazgos de los estudios iniciales y más recientes en los cuales uno de sus objetivos era estudiar las características PSG de los sujetos con insomnio.

Así, las revisiones sistemáticas sobre el tema (Hudson et al, 1992; Reite et al, 1995; Littner et al, 2003) han puesto de manifiesto que de la gran mayoría de los estudios se desprenden tres tipos de hallazgos en los sujetos con insomnio: (1) alteraciones en la continuidad y la duración del sueño, (2) una arquitectura normal del sueño, y (3) una alta variabilidad entre noches.

Respecto a los parámetros referidos a la continuidad y duración del sueño, los estudios han demostrado que, en general, los sujetos con insomnio crónico que acuden a una clínica o son voluntarios en una investigación (Kales et al, 1984; Seidel et al, 1984; Vgontzas et al, 1994), presentan una mayor latencia de sueño, un menor tiempo total de

sueño, una mayor cantidad de vigilia durante el sueño, y un mayor número de despertares que los sujetos control (ver Tabla 3.1), siendo la magnitud de estas alteraciones en la continuidad y la duración del sueño mayor en los pacientes insomnes que en los sujetos voluntarios de la población general con insomnio (Vgontzas et al, 1994).

De hecho, en muchos estudios, la mayoría de ellos realizados con sujetos voluntarios, la magnitud de las diferencias entre insomnes y controles ha sido pequeña o incluso nula (Sugerman, Stern, y Walsh, 1985; Spinweber, Johnson, y Chin, 1985; Haynes, Fitzgerald, Shute, y O'Meara, 1985; Freedman, 1986; Mendelson, James, Garnett, Sack, y Rosenthal, 1986; Rosa y Bonnet, 2000; Edinger et al, 1997a; Edinger et al, 2001; Means, Edinger, Glenn, y Fins, 2003; Orff, Drummond, Nowakowski, y Perlis, 2007; Buysse et al, 2008; Edinger, Means, Carney, y Krystal, 2008).

Por otro lado, en la mayoría de los estudios los hallazgos respecto a la arquitectura del sueño, es decir, la distribución de las fases de sueño no-REM y REM a lo largo del sueño, han sido contradictorios. Tres de los primeros estudios hallaron que los sujetos con insomnio tenían un menor porcentaje de sueño REM que los sujetos control, aunque no diferían en el número de periodos REM (Monroe, 1967; Gillin et al, 1979). Este hallazgo ha sido replicado en estudios posteriores (Salin-Pascual, Roehrs, Merlotti, Zorick, y Roth, 1992; Bonnet y Arand, 1995; Krystal, Edinger, Wohlgemuth, y Marsh, 2002; Bastien, St-Jean, Morin, Turcotte, y Carrier, 2008; Feige et al, 2008; Jurysta et al, 2009). En otro estudio inicial los insomnes mostraron un mayor porcentaje de fase 4 del sueño no-REM que los sujetos control (Karacan et al, 1971), mientras que en otros tres estudios dicho porcentaje fue menor (Frankel et al, 1976; Gaillard, 1978; Coates et al, 1982).

Los estudios más recientes han sido muy inconsistentes con este hallazgo, de forma que de aquellos que han utilizado muestras muy pequeñas de “insomnes primarios”, “insomnes paradójicos” o “con trastorno distímico” han hallado un menor porcentaje de fases 3 y 4 del sueño no-REM (sueño delta) en estos sujetos (Hauri y Fisher, 1986; Salin-Pascual et al, 1992; Terzano et al, 2003; Parrino, Milioli, De Paolis, Grassi, y Terzano, 2009) mientras que la gran mayoría de los estudios que han examinado el sueño de “insomnes psicofisiológicos” u “objetivos” no han replicado este hallazgo (Reynolds et al, 1984; Sugerman et al, 1985; Haynes et al, 1985; Hauri y Fisher, 1986; Mendelson, 1995; Krystal et al, 2002; Bastien et al, 2008; Bastien et al, 2009a; Bastien et al, 2009b).

De hecho, dos de los estudios iniciales, que utilizaron análisis discriminante multivariado, encontraron que sólo las variables de continuidad y duración de sueño y aquellas referidas al sueño REM, y no al sueño delta, permitían clasificar a los sujetos en insomnes o controles (Gaillard, 1978; Gillin et al, 1979).

Por otro lado, la latencia de sueño REM, una variable típica en el estudio de la neurobiología de la depresión (Benca et al, 1992; Riemann et al, 2001), y que indica el tiempo transcurrido desde el inicio del sueño hasta la aparición del primer episodio de sueño REM, no se ha hallado en ningún estudio que esté reducida en los sujetos con insomnio crónico al ser comparados con sujetos control (Reynolds et al, 1984; Hudson et al, 1992; Reite et al, 1995; Vgontzas et al, 1995; Littner et al, 2003).

En resumen, los estudios controlados con muestras de mayor tamaño realizados hasta la fecha no han encontrado diferencias en el porcentaje de las distintas fases del sueño (Kales et al, 1984; Seidel et al, 1984; Vgontzas et al, 1994; Rosa y Bonnet, 2000), aunque algunos estudios parecen revelar un mayor porcentaje de fase 1 del sueño no-

REM en los insomnes (Monroe, 1967; Seidel et al, 1984; Hauri y Fisher, 1986; Salin-Pascual et al, 1992; Terzano et al, 2003).

Por último, varios estudios han demostrado una mayor variabilidad de noche a noche en el sueño de los sujetos con insomnio crónico. Algunos pacientes con insomnio crónico, pero no todos, duermen mejor si se modifica el ambiente en el que duermen, algunos incluso duermen mejor la primera noche de registro PSG que en las consecutivas (Monroe, 1967; Coates et al, 1983; Frankel et al, 1976; Hauri y Olmstead, 1989).

Sin embargo, dicha variabilidad de noche a noche parece verse reflejada más en términos del tiempo despierto después del inicio del sueño que, por ejemplo, en términos de latencia de sueño (Kales et al, 1984).

En conclusión, los estudios PSG han mostrado, en general, que los parámetros objetivos de continuidad del sueño están alterados y revelan una menor eficiencia del sueño en los sujetos que se quejan de insomnio crónico. Sin embargo, estas diferencias estadísticamente significativas no han sido siempre grandes en términos absolutos. Por ejemplo, si comparamos el tiempo total de sueño de los sujetos con insomnio y de los sujetos de control de los estudios antes mencionados la diferencia entre ambos grupos oscila entre 30 y 60 minutos. Esto sugiere, como veremos más adelante en este capítulo, que algunos de estos insomnes pueden mostrar objetivamente una continuidad y duración del sueño similar a la de los sujetos normales.

En los registros PSG convencionales hay mucha más información que la que se obtiene mediante la cuantificación estándar basada en los criterios de Rechtschaffen y Kales (1968). Con el inicio de la tecnología digital se ha podido explotar más a fondo el registro EEG que se obtiene con la PSG; por ejemplo, analizando los eventos fásicos característicos de cada fase del sueño, o analizando el espectro de las distintas

frecuencias presentes en el EEG. Además, en la PSG estándar no se analizan de forma cuantitativa los grafoelementos fásicos del sueño, como pueden ser los husos (*spindles*) de sueño o los complejos K.

Los husos de sueño son un tipo de actividad de 12 a 14 Hz que se registra en el EEG y que es distintiva de la fase 2 del sueño no-REM, aunque también aparecen durante las fases 3 o 4 del sueño no-REM (Rechtschaffen y Kales, 1968). Son generados por el tálamo, que los propaga hacia el córtex. Durante los husos, las neuronas tálamo-corticales permanecen un 80% del tiempo en un estado de hiperpolarización, lo que permite que se produzca la deaferenciación cortical (Steriade, McCormick, y Sejnowski, 1993). Steriade, McCormick, y Sejnowski (1993) han sugerido que los husos previenen la inercia metabólica que se daría durante un periodo de inhibición neuronal de más de 10 minutos. Por ello, se considera que tienen una función protectora del sueño, es decir, inhiben el procesamiento sensorial y modulan la entrada de estímulos externos durante el sueño (Steriade, McCormick, y Sejnowski, 1993).

Al igual que los husos de sueño, los complejos K son un evento fásico distintivo de la fase 2 de sueño no-REM, pero que también ocurre durante las fases 3 y 4 (Rechtschaffen y Kales, 1968), aunque durante éstas son más difíciles de identificar ya que se pueden confundir con las ondas delta (de 1 a 4 Hz) predominantes en estas fases. Para muchos investigadores los complejos K representan la señal de que el sujeto está definitivamente dormido (Rechtschaffen y Kales, 1968). Los complejos K parecen tener múltiples orígenes subcorticales y probablemente son una reacción no específica del córtex a varios estímulos que le llegan a través de las vías de proyección de los núcleos talámicos inespecíficos, de hecho su morfología es la misma que la de los potenciales evocados (Numminen, Mäkelä, y Hari, 1996). La función de los complejos K no se

conoce aún del todo bien. Mientras que algunos investigadores han considerado que son un signo de activación central que altera el sueño, permitiendo al sujeto ser consciente del ambiente externo, otros han sugerido que, al igual que los husos, tienen funciones protectoras del sueño, inhibiendo la consciencia durante el sueño no-REM (Wauquier, Aloe, y Declerck, 1995).

Tan sólo dos estudios han analizado cuantitativamente las características de los husos y los complejos K en sujetos con insomnio crónico. Éstos han mostrado que los sujetos con insomnio crónico no muestran menor número o densidad de husos o de complejos K durante la fase 2 del sueño no-REM (Bastien et al, 2009a; Bastien et al, 2009b), lo que sugiere que los sujetos con insomnio crónico no presentan una alteración en los mecanismos de protección del sueño no-REM.

El análisis espectral del EEG ha sido la técnica más utilizada y que ha contribuido más a la literatura del insomnio. Este método se basa en que cualquier señal puede ser descompuesta en una serie de ondas armónicas. Así, permite cuantificar la amplitud, o su cuadrado, la potencia, de la señal EEG y separar ritmos más lentos y más rápidos. El análisis espectral del EEG en sujetos con insomnio se ha estudiado tanto durante el sueño como durante la vigilia. En general, los estudios han demostrado que los sujetos con insomnio presentan una mayor potencia de ritmos rápidos (15-45 Hz) antes y durante el sueño (Freedman, 1986; Merica, Blois, y Gaillard, 1998; Perlis, Smith, Andrews, Orff, y Giles, 2001; Bastien, LeBlanc, Carrier, y Morin, 2003a; Buysse et al, 2008). Estos estudios han contribuido especialmente a entender la fisiopatología del insomnio crónico y por ello serán presentados de forma más exhaustiva en el *Capítulo 4*.

En conclusión, aunque recientemente se ha intentado estudiar el sueño nocturno de los sujetos con insomnio crónico de forma más sofisticada, la PSG, al contrario que

en otros campos de la investigación del sueño, no se considera la herramienta fundamental para la evaluación o el diagnóstico del insomnio, el cual se basa exclusivamente en medidas subjetivas (Littner et al, 2003).

Sin embargo, todavía en la actualidad hay dos preguntas que siguen sin tener respuesta: (1) *¿qué porcentaje de pacientes con insomnio crónico tiene un sueño normal en la PSG?*, y (2) *¿puede la PSG diferenciar distintos subtipos de insomnio crónico?*. Uno de los objetivos de este trabajo es intentar dar respuesta a estas preguntas.

3.1.4. Insomnio objetivo e insomnio subjetivo

Como hemos visto en el apartado anterior, la magnitud de las diferencias en términos de continuidad y duración del sueño en la PSG entre los sujetos insomnes y los controles no ha sido siempre grande en los estudios realizados. Algunos investigadores llamaron muy pronto la atención sobre el hecho de que algunos sujetos con queja de insomnio crónico no demostraban alteraciones objetivas de sueño (Baekeland y Hoy, 1971; Frankel et al, 1976; Carskadon et al, 1976; Seidel et al, 1984; Mendelson, Garnett, Gillin, y Weingartner, 1984a; Sugerman et al, 1985; Spinweber et al, 1985; Haynes et al, 1985; Mendelson et al, 1986). La limitación fundamental de estos estudios era que los sujetos reclutados como insomnes y los sujetos de control no solían provenir de poblaciones similares. Así se comparaban sujetos voluntarios sin quejas de sueño, con sujetos que acudían a una clínica en busca de tratamiento. Vgontzas y colaboradores (1994) demostraron que los pacientes con insomnio crónico presentaban una mayor alteración objetiva del sueño que los sujetos voluntarios con insomnio crónico. Se podría además especular que en estos casos las diferencias PSG entre pacientes y controles fuesen mayores, mientras que en estudios en los que ambos grupos provienen

de sujetos voluntarios con y sin quejas de sueño la probabilidad de que algunos no mostrasen alteraciones objetivas del sueño sería mayor (ver Tabla 3.1).

Tras esta observación algunos investigadores han tratado de examinar las posibles diferencias fisiológicas o psicológicas existentes entre “insomnes objetivos” e “insomnes subjetivos” definidos en base a sus parámetros PSG (Borkovec, Grayson, O'Brien, y Weerts, 1979; Sugerman et al, 1985; Downey y Bonnet, 1992; Dorsey y Bootzin, 1997; Edinger et al, 2000). La gran limitación de la mayoría de estos estudios ha sido que cada uno de ellos ha utilizado distintos criterios a la hora de definir un “sueño normal” en la PSG, siendo aquellos que han utilizado parámetros globales, como la “eficiencia” de sueño (Downey y Bonnet, 1992; Bonnet y Arand, 1997; Edinger et al, 2000) o que han utilizado dos grupos control con o sin un sueño objetivo alterado (Edinger et al, 2000) los que han proporcionado hallazgos más prometedores.

Hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio en la población general que haya permitido conocer la prevalencia real de aquellos sujetos con queja crónica de insomnio que no muestran un sueño objetivo distinto al de los sujetos “buenos durmientes”. Tan solo se dispone de cifras provenientes de estudios realizados en clínicas especializadas de sueño o estudios de investigación con voluntarios, las cuales son altamente inconsistentes encontrándose una frecuencia de “insomnes subjetivos” de entre un 9.2% y un 50% (Coleman et al, 1982; Sugerman et al, 1985; Hauri y Wisbey, 1992; Salin-Pascual et al, 1992; Mendelson, 1995; Dorsey y Bootzin, 1997; Edinger et al, 2000;). En el estudio controlado con una mayor muestra (n = 121) de sujetos voluntarios bien seleccionados, Rosa y Bonnet (2000) demostraron que una queja crónica de insomnio no predecía la presencia de alteraciones objetivas del sueño, medidas durante 3 noches consecutivas de PSG en base a su “eficiencia” de sueño. Este estudio demostró que tanto controles como insomnes tenían un 50% de probabilidad de

no tener ninguna noche de sueño objetivo alterado. Además, los controles y los insomnes presentaban diferencias mínimas en los parámetros PSG obtenidos a partir de la media de las 3 noches de registro (Rosa y Bonnet, 2000). Este estudio controlado ha sido el primero en poner de manifiesto la necesidad de incluir medidas PSG en la investigación del insomnio.

Edinger y colaboradores (2000) han realizado el estudio controlado más interesante hasta la fecha. Los autores dividieron una amplia muestra de insomnes y controles basándose en si mostraban o no un sueño PSG alterado. Aunque con problemas metodológicos, por una falta de potencia estadística, este estudio demostró que los “insomnes subjetivos” presentaban, en comparación tanto con los “insomnes objetivos” como con los “controles subjetivos”, una mayor ansiedad rasgo, mayor sintomatología depresiva y más creencias disfuncionales acerca del sueño y el insomnio. Por otro lado, en el estudio de Rosa y Bonnet (2000) los insomnes que no mostraban alteraciones objetivas del sueño se quejaban de no obtener una cantidad de sueño suficiente en igual grado que aquellos insomnes que sí mostraban de forma consistente un sueño alterado.

En el laboratorio de sueño se puede evaluar de forma objetiva la precisión con la que los individuos estiman o perciben su sueño. Para evaluar esta precisión, se pide a los sujetos que estimen la cantidad de sueño que han obtenido esa noche o que suelen obtener en general. Las estimaciones que hacen los sujetos se comparan entonces con las medidas objetivas del sueño del sujeto. Tradicionalmente se ha considerado que tanto los sujetos normales como los insomnes sobreestiman el tiempo que tardan en quedarse dormidos e subestiman su tiempo total de sueño (Schwartz, Guilbaud, y Fischgold, 1963; Monroe, 1967; Lewis, 1969; Hoddes, Carskadon, Phillips, Zarcone, y Dement, 1972; Carskadon et al, 1976). Sin embargo, los estudios más recientes han

puesto de manifiesto que los individuos de la población general tienden a sobreestimar su tiempo total de sueño, es decir, creen dormir más horas de las que realmente duermen (Lauderdale et al, 2006; Silva et al, 2007; Van Den Berg et al, 2008).

A partir de los primeros estudios que evaluaron la estimación del sueño en pacientes con trastornos del sueño, se consideró que la subestimación de la duración de sueño era un rasgo genérico de todos los sujetos con insomnio (Carskadon et al, 1976; Frankel et al, 1976; Kales y Kales, 1984; Salin-Pascual et al, 1992). Esta idea ha permanecido en el diagnóstico de “insomnio primario” recogido en el DSM-IV-TR (Reynolds, Kupfer, Buysse, Coble, y Yeager, 1991; American Psychiatric Association, 2000). Sin embargo, los estudios más recientes han demostrado que la percepción distorsionada del sueño es muy variable en los insomnes y que incluso algunos insomnes sobreestiman su duración de sueño, tal y como lo hacen los sujetos que no se quejan de insomnio (Mendelson, 1995; Edinger y Fins, 1995; Means et al, 2003; Feige et al 2008).

Por tanto, se ha sugerido que la percepción distorsionada del sueño, entendida como la tendencia a subestimar la duración del sueño, podría servir para identificar a determinados sujetos con insomnio crónico (Edinger y Krystal, 2003). Así, la ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005) recoge el diagnóstico de “insomnio paradójico” (antes denominado “mala percepción del estado de sueño”) para un grupo restringido de pacientes que además de presentar un PSG normal subestiman de forma grave su sueño (más del 50% de la duración objetiva de sueño).

A día de hoy se desconoce cuáles son los factores implicados en la mala percepción del sueño en el insomnio y que, por tanto, permitirían discriminar a estos sujetos. Algunos estudios han intentado demostrar que los sujetos con insomnio presentan una alteración en el procesamiento / percepción del tiempo, y en todos ellos

los resultados han sido negativos (Mercer, Bootzin, y Lack, 2002; Tang y Harvey, 2005; Fichten, Creti, Amsel, Bailes, y Libman, 2005; Rioux, Tremblay, y Bastien, 2006; Tang, Anne Schmidt, y Harvey, 2007). Se desconoce si la duración objetiva de sueño u otras variables fisiológicas, las características clínicas o los factores psicológicos podrían estar implicados en la mala percepción del sueño en el insomnio.

En resumen, aunque la dicotomía entre “insomnio objetivo” e “insomnio subjetivo” proviene del estudio mediante PSG de grandes grupos de sujetos con insomnio crónico, la investigación posterior a los primeros estudios derivó en estudiar las características de aquellos sujetos que presentan una discrepancia extrema entre la valoración objetiva y subjetiva de su sueño.

Sin embargo, todavía se desconoce (1) la frecuencia de sujetos con insomnio crónico que no muestran un sueño objetivo alterado medido mediante PSG, (2) la frecuencia de insomnes que subestiman su duración de sueño y (3) si estos dos factores, el sueño objetivo y la estimación subjetiva, están relacionados entre sí en el insomnio crónico.

En consecuencia, mientras que algunas clasificaciones diagnósticas no admiten subtipos de insomnio (p.ej., “insomnio primario” en el DMS-IV-TR) otras reservan el diagnóstico equivalente al de “insomnio subjetivo” a un grupo muy reducido de pacientes que demuestran una mala percepción del sueño en grado extremo (p.ej., “mala percepción del estado del sueño” en la ICSD o “insomnio paradójico” en la ICSD-2).

3.1.5. Clasificaciones diagnósticas y criterios diagnósticos

En la actualidad existen varias clasificaciones que permiten realizar diagnósticos de insomnio. Si bien ya hemos comentado que la delimitación conceptual del insomnio ha tenido consecuencias sobre los hallazgos tanto subjetivos como objetivos, el hecho

de que las clasificaciones diagnósticas también difieran en los criterios diagnósticos o en la consideración de subtipos ha introducido aun más confusión.

Todas las clasificaciones definen el insomnio como entidad diagnóstica por ser una queja de dificultades de sueño (como las hemos presentado en apartados anteriores) y de alteraciones en el funcionamiento diurno, pero difieren en su definición de los distintos tipos de insomnio. En la Tabla 3.2 se presentan las distintas categorías diagnósticas propuestas por los tres sistemas de clasificación.

Tabla 3.2. Categorías diagnósticas del insomnio

Tabla 3.2: Categorías diagnósticas del insomnio		
ICSD-2	DSM-IV-TR	ICD-10
Insomnio de adaptación (insomnio agudo)	Insomnio primario	Insomnio no orgánico
Insomnio psicofisiológico	Insomnio relacionado con:	
Insomnio paradójico	Eje I	
Insomnio idiopático	Eje II	
Insomnio causado por un trastorno mental	Eje III	
Higiene del sueño inadecuada	Insomnio relacionado con abuso o dependencia de sustancias	
Insomnio conductual infantil		
Insomnio causado por una droga o sustancia		
Insomnio causado por un trastorno médico		
Insomnio no causado por una sustancia o trastorno fisiológico conocido, no especificado (insomnio no orgánico NOS)		
Insomnio fisiológico (orgánico), no especificado		
ICSD-2 = Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño; DSM-IV-TR = Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos del Sueño; ICD-10 = Clasificación Internacional de Enfermedades		

El DSM-IV-TR de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, 2000) clasifica el insomnio en: “insomnio primario”, “insomnio relacionado con otro trastorno mental”, o “insomnio relacionado con el abuso o la dependencia de sustancias”. Por tanto, el DSM-IV-TR no permite otro diagnóstico, aparte de aquel en el que el insomnio es causado por otro problema sea éste

medico, mental o por uso de sustancias, que el de “insomnio primario” cuya cronicidad se establece a partir de un mes (ver Tabla 3.3).

Tabla 3.3. Criterios diagnósticos DSM-IV-TR para el insomnio

Insomnio primario

1. El síntoma predominante es la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o no tener un sueño reparador, durante al menos 1 mes.
2. La alteración del sueño (o la fatiga diurna asociada) provoca malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
3. La alteración del sueño no aparece exclusivamente en el transcurso de la narcolepsia, el trastorno del sueño relacionado con la respiración, el trastorno del ritmo circadiano o una parasomnia.
4. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de otro trastorno mental (p.ej., trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, delirium).
1. La alteración no es debida a los efectos fisiológicos directos de sustancias (p.ej., drogas. Fármacos) o de una enfermedad médica.

La Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-2; American Academy of Sleep Medicine, 2005), que pretende ser más descriptiva y estar basada en el conocimiento acerca de la fisiopatología y/o etiología de los trastornos del sueño, especifica 11 subtipos de insomnio entre los que cabe resaltar: “insomnio de adaptación”, “insomnio psicofisiológico”, “insomnio paradójico”, “insomnio idiopático”, “insomnio inducido por un trastorno mental”, o “insomnio inducido por sustancias”. El diagnóstico de “insomnio psicofisiológico” de la ICSD-2 es el que más se aproxima al de “insomnio primario” del DMS-IV-TR, quedando el de “insomnio paradójico” del ICSD-2 subsumido en el de “insomnio primario”. Con “insomnio paradójico” se refiere la actual ICSD-2 a lo que en versiones anteriores se denominaba “mala percepción del estado de sueño” (American Academy of Sleep Medicine, 1997), ambos equivalentes a “insomnio subjetivo”. El criterio de cronicidad se sitúa también en un mes (ver Tabla 3.4). En el *Anexo 1* se incluye la clasificación actual de los trastornos del sueño propuesta por la ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

Tabla 3.4. Criterios diagnósticos ICSD-2 para el insomnio

Criterios generales para el insomnio:

1. Una queja de dificultad para conciliar el sueño, dificultad para mantener el sueño, despertar final adelantad, o un sueño que es cónicamente no reparador o de mala calidad.
2. Esta dificultad de sueño ocurre pese a que existen una oportunidad y circunstancias adecuadas para el sueño.
3. El paciente refiere al menos uno de los siguientes déficit en el funcionamiento diurno relacionado con la dificultad nocturna de sueño:
 - a. Fatiga o malestar;
 - b. Alteraciones en la atención, la concentración o la memoria;
 - c. Disfunción social o laboral o bajo rendimiento académico;
 - d. Alteraciones del humor o irritabilidad;
 - e. Somnolencia diurna;
 - f. Reducción de la motivación, la energía o la iniciativa;
 - g. Tendencia a cometer errores o tener accidentes en el trabajo o mientras conduce;
 - h. Tensión, dolor de cabeza, o problemas gastrointestinales en respuesta a la privación de sueño;
 - i. Preocupaciones acerca del sueño.

Insomnio psicofisiológico:

1. El paciente cumple los criterios generales para el insomnio.
2. El insomnio está presente al menos durante un mes.
3. El paciente muestra evidencia de dificultades del sueño condicionadas y/o hiperactivación en la cama indicadas por uno o más de los siguientes criterios:
 - a. Excesiva atención y ansiedad acerca del sueño;
 - b. Dificultad para conciliar el sueño en la cama a la hora de acostarse o durante la siesta, pero sin dificultades para conciliar el sueño durante actividades monótonas cuando no se intenta dormir;
 - c. Capacidad para dormir mejor fuera de casa que en casa (dormitorio habitual);
 - d. Activación mental en la cama caracterizada tanto por la aparición de pensamientos intrusivos como la percepción de una incapacidad de controlar la actividad mental que no permite conciliar el sueño;
 - e. Excesiva tensión somática en la cama reflejada por una percepción de no ser capaz de relajar el cuerpo lo suficiente como para poder conciliar el sueño.
4. La alteración del sueño no se explica mejor por otro trastorno del sueño, médico, neurológico o mental, por el uso de medicación o de sustancias

Insomnio paradójico:

1. El paciente cumple los criterios generales para el insomnio.
2. El insomnio está presente al menos durante un mes.
3. Uno o más de los siguientes criterios es aplicable:
 - a. El paciente refiere un patrón crónico de muy poco o nada de sueño la mayoría de las noches siendo muy ocasionales las noches en las que refiere obtener una cantidad normal de sueño.
 - b. Los datos obtenidos a partir del registro de una o más semanas mediante diario de sueño muestran una duración de sueño promedio por debajo de los valores normativos para la edad del paciente, en muchas ocasiones indicando una falta absoluta de sueño durante varias noches por semana; típicamente no se registran siestas diurnas después de esas noches.
 - c. El paciente muestra una marcada y consiste discrepancia entre los hallazgos objetivos de la polisomnografía o de la actigrafía y la estimación subjetiva del sueño referida o registrada en el diario de sueño.

Tabla 3.4. Continuación.

-
4. Se observa al menos uno de los siguientes criterios:
 - a. El paciente refiere una constante consciencia de los estímulos ambientales durante la mayoría de las noches.
 - b. El paciente refiere un patrón de pensamientos conscientes o rumiaciones durante la mayoría de las noches mientras está acostado.
 5. El paciente refiere déficit diurnos similares a los que refieren otros subtipos de insomnio, pero son mucho más leves de lo que esperaría del grado de privación de sueño referida por el paciente; el paciente no refiere episodios intrusivos de sueño diurno, desorientación, o serios percances debidos a una pérdida grave de atención o vigilancia, incluso tras las noches en las que se refiere una ausencia de sueño.
 6. La alteración del sueño no se explica mejor por otro trastorno del sueño, médico, neurológico o mental, por el uso de medicación o de sustancias.
-

La Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10; World Health Organization, 1992) utiliza la aproximación más general, categorizando el insomnio en base a la patología subyacente que lo causa. La categoría “insomnio no orgánico” sería el equivalente a “insomnio primario” del DSM-IV-TR. En la ICD-10 se hace referencia a la frecuencia de los síntomas, tres o más por semana (ver Tabla 3.5).

Tabla 3.5. Criterios diagnósticos ICD-10 para el insomnio

Insomnio no orgánico

-
1. Quejas que suelen consistir en dificultades para conciliar el sueño o para mantenerlo o sobre una mala calidad del mismo.
 2. Dicha manifestación se ha presentado por lo menos tres veces a la semana durante al menos un mes.
 3. Preocupación excesiva, tanto durante el día como durante la noche, sobre el hecho de no dormir y sobre sus consecuencias.
 4. La cantidad o calidad no satisfactorias del sueño causa un malestar general o interfiere con las actividades de la vida cotidiana.
-

3.2. Insomnio y privación de sueño

Las clasificaciones diagnósticas de las que dispone el clínico describen el insomnio crónico en términos de características nocturnas y diurnas. En general, estas clasificaciones consideran las características diurnas repercusiones de las nocturnas. Sin embargo, no disponemos de suficiente evidencia empírica para poder afirmar, por ejemplo, que los niveles elevados de ansiedad o de fatiga presentes en el insomnio

crónico sean una consecuencia directa y exclusiva del sueño nocturno alterado. Esta visión ha sido producto de trasladar, erróneamente, los hallazgos en la literatura sobre la privación total o parcial de sueño en sujetos sanos al insomnio crónico. En este apartado se presentan brevemente las diferencias entre el insomnio crónico y la privación de sueño así como sus principales correlatos.

Las personas con insomnio crónico expresan muy a menudo preocupaciones acerca de las consecuencias que puede tener para su salud el no dormir lo suficiente, el estar privados de sueño. Los efectos de la privación de sueño se han estudiado en situaciones experimentales de laboratorio en sujetos sanos y varían en función de si la privación es total o parcial, aguda o crónica, o si es volitiva o no (p.ej., producto de un trastorno).

El efecto principal de la privación total de sueño es la somnolencia diurna y la necesidad de dormir. Tras una o dos noches de privación ya se producen micro-sueños que se ven reflejados en fallos en tareas que implican atención sostenida y tiempos de reacción. Además, los sujetos suelen estar más irritables y menos motivados, pero no se producirán cambios en su características psicológicas básicas o de personalidad (Bonnet y Arand, 2003). Este tipo de privación de sueño es muy poco común en la vida cotidiana, la privación parcial crónica de sueño sin embargo sí es más común y sus consecuencias son similares a las producidas por la privación total de sueño, aunque se caracteriza por un mayor impacto sobre el rendimiento cognitivo (Bonnet y Arand, 2003)

No es raro encontrar en la literatura estudios en los que se confunde el insomnio crónico con la privación de sueño. Como veremos en el *Capítulo 4*, el insomnio crónico está asociado con índices de hiperactivación emocional y fisiológica (Bonnet y Arand, 2010; Riemann et al, 2010) que se refleja típicamente en una incapacidad para dormir

durante el día aún cuando se tiene la sensación subjetiva de fatiga, extrema en muchos casos (Kales y Kales, 1984; Stepanski, Zorick, Roehrs, Young, y Roth, 1988; Bonnet y Arand, 1995; Benoit y Aguirre, 1996; Bonnet y Arand, 2000; Bonnet y Arand, 2003).

Por el contrario, en los sujetos sanos privados de sueño se produce irremediablemente excesiva somnolencia diurna (Vgontzas et al, 1999a; Bonnet y Arand, 2003; Vgontzas et al, 2004; Vgontzas et al, 2007). Así, el insomnio crónico es un estado distinto al de la privación parcial crónica de sueño.

3.2.1. Somnolencia y fatiga

Los sujetos con insomnio crónico suelen referir que su funcionamiento diurno se ve afectado por su sueño alterado, quejándose de cansancio, somnolencia o fatiga. Estos términos se han utilizado también en la literatura científica de forma intercambiable, pero son estados muy distintos. Estudios poblacionales han demostrado que la somnolencia diurna y la tendencia a echarse la siesta se asocian fuertemente con la privación de sueño, y no tanto con la queja de insomnio o de dificultades de sueño (Vela-Bueno et al, 2008a).

Basándose en estudios neuroendocrinos y neurofisiológicos, Vgontzas y Chrousos (2002) han propuesto una definición de ambos constructos. La “somnolencia” sería la “sensación física o mental de cansancio que va acompañada de cierta propensión al sueño”, es decir, el individuo se siente cansado y si se le da la oportunidad se dormirá (Vgontzas y Chrousos 2002). La “fatiga”, sin embargo, es la “sensación física o mental de cansancio en ausencia de propensión al sueño”, es decir, el sujeto se siente cansado pero es incapaz de quedarse dormido, incluso en las situaciones más favorables (Vgontzas y Chrousos, 2002).

A diferencia de la somnolencia, que puede medirse de forma objetiva mediante la Prueba Múltiple de Latencia de Sueño (MSLT, *Multiple Sleep Latency Test*), no se dispone a día de hoy de una medida fisiológica fiable y sencilla del nivel de fatiga. La MSLT consiste en la monitorización con EEG de 5 oportunidades de siesta de 20 minutos a intervalos de dos horas en condiciones optimas para dormir, en la que se evalúa la latencia de sueño (fases 1 ó 2 de sueño no-REM) y de sueño REM, de forma que una menor latencia es indicativa de una mayor somnolencia diurna.

Varios estudios han empleado la MSLT en sujetos con insomnio y han demostrado que en lugar de presentar latencias de sueño reducidas los insomnes se caracterizan por una mayor latencia de sueño cuando se les da la oportunidad de dormir (Mendelson et al, 1984; Seidel et al, 1984; Stepanski et al, 1988; Sugerman et al, 1985; Bonnet y Arand, 1995; Bonnet y Arand, 1998; Bonnet y Arand, 2000). Las implicaciones de estos estudios para la fisiopatología del insomnio crónico serán comentadas en el *Capítulo 4*.

En conclusión, pese a la queja de somnolencia, las personas con insomnio no pueden dormirse durante el día, algo que reconocen cuando se les pregunta adecuadamente y que además se ha demostrado de forma objetiva. Por ello, la dificultad para dormir durante el día o de echarse la siesta debería incluirse en las definiciones del insomnio, como ya hace la ICSD-2. Esto permite distinguir el insomnio de aquellas situaciones, frecuentes por otra parte en la clínica, en las que la persona se queja de dificultades del sueño nocturno, pero la persona presenta somnolencia diurna y si intenta dormir, lo consigue (p.ej., en el síndrome de piernas inquietas, o en la privación parcial crónica de sueño).

3.2.2. Correlatos emocionales, cognitivos y conductuales

Los estudios que han examinado la conducta de los pacientes con insomnio han revelado un perfil muy consistente de cómo piensan y se comportan las personas con insomnio, antes de irse a la cama, durante la noche mientras no pueden dormir, al despertarse y durante el día. A los individuos con insomnio se les ha caracterizado típicamente como personas tensas y ansiosas que rumian acerca de los problemas cotidianos cuando intentan quedarse dormidos (Kales y Kales, 1984; Morin, 1993).

De hecho, un hallazgo consistente es que los insomnes refieren “no poder parar su mente” cuando intentan quedarse dormidos, ya sea al inicio o a la mitad de la noche (Kales et al, 1984; Nicassio, Mendlowitz, Fussell, y Petras, 1985; Harvey y Espie, 2004). Los temas típicos de estos pensamientos intrusivos suelen ser “dormir bien, la salud, el trabajo, y los conflictos interpersonales” (Kales et al, 1984).

Además, suelen referir que su sueño es altamente influenciado por factores externos como el ruido, la temperatura y la luz, así como por el malestar emocional generado por los pensamientos rumiativos (Kales et al, 1984).

Al levantarse tras una mala noche de sueño se suelen sentir “somnolientos, cansados, fatigados, tensos, ansiosos, irritables, o deprimidos”. Un hallazgo interesante es que tras una mala noche también refieren “no dejar de pensar” (Kales et al, 1984).

Durante el día suelen estar deprimidos, se apartan de la interacción social, no rindiendo productivamente en el trabajo y continúan preocupados por sus problemas, entre los que se incluye el insomnio.

Así, los insomnes parecen describir las repercusiones percibidas de una mala noche de sueño dentro de cuatro categorías (Zammit, 1988; Marchini, Coates, Magistad, y Waldum, 1983; Kales et al, 1984; Kloss, 2003): disforia (sentimientos de infelicidad, poca energía, retraimiento social, pérdida de interés); incompetencia cognitiva

(dificultades de concentración, lentitud mental, fatiga, y pérdida de atención); deterioro motor (propensión a los accidentes, sentimiento de torpeza); y malestar social (sentirse fácilmente intimidado por otros, deseo de evitar a la gente).

Aunque el perfil del insomne ha sido muy consistente a lo largo de los estudios, no existe un consenso a la hora de determinar si estos correlatos son consecuencia del sueño alterado (Kloss, 2003) o de sus características psicológicas (Kales y Kales, 1984). El hecho de que algunos tratamientos, como el farmacológico, no suelen revertir muchos de estos correlatos hace pensar que se deben más a sus características psicológicas (Kales y Kales, 1984).

Además, estos correlatos emocionales y cognitivos son distintos a los que se obtienen en situaciones de privación de sueño (Bonnet, 2000), y sólo se consiguen hallazgos similares cuando en situaciones experimentales se induce en sujetos sanos un estado de excesiva activación psicofisiológica, por ejemplo mediante la administración crónica de cafeína (Bonnet y Arand, 1992).

Capítulo 4

Fisiopatología del Insomnio Crónico

“Insomnia is a gross feeder

It will nourish itself on any kind of thinking,

including thinking about not thinking”

Clifton Fadiman

4.1. Introducción

La revisión realizada en el *Capítulo 1* demuestra que se ha producido, en los últimos años, un gran avance en el conocimiento acerca de los mecanismos neurales que regulan y controlan el sueño y la vigilia. Mientras que muchos de los estudios básicos han sido determinantes para entender la etiopatogenia y la fisiopatología de varios trastornos del sueño (p.ej., la narcolepsia), éstos no han sido tan fructíferos en el caso del insomnio.

Aunque algunos autores han propuesto que la alteración del proceso circadiano y/o del proceso homeostático podría explicar la fisiopatología del insomnio, la evidencia más reciente indica que el insomnio es un trastorno por hiperactivación. Como veremos en este capítulo, este estado de hiperactivación durante las 24 horas se puede manifestar a nivel fisiológico, emocional, cognitivo o conductual.

4.1.1. El insomnio como alteración circadiana

Algunos investigadores han sugerido que el insomnio se produciría por una alteración del reloj circadiano que produciría cambios en la propensión temporal del sueño o la vigilia que serían incompatibles con el sueño nocturno (cfr. Richardson, 2007).

Mientras que este tipo de alteración explicaría la fisiopatología de los trastornos del ritmo circadiano (p.ej., el síndrome de retraso de fase) no está tan claro que ésta pueda dar cuenta de las características clínicas del insomnio (p.ej., despertares nocturnos, sensación de sueño no reparador, fatiga). Por ejemplo, no se ha podido demostrar de forma consistente que los insomnes tengan menores niveles de melatonina (cfr. Vela-Bueno et al, 2007), aunque sí se ha observado una menor amplitud en su secreción (Hajak et al, 1995; Lushington, Dawson, Kennaway, y Lack, 1999; Riemann

et al, 2002). No obstante, los resultados de estos estudios se han interpretado en términos de una consecuencia del insomnio, es decir, una menor amplitud en la secreción de la melatonina podría deberse al efecto que tendrían las dificultades objetivas de sueño sobre la secreción de dicha hormona (Richardson, 2007). Asimismo, otros estudios han demostrado que no parece existir una alteración circadiana primaria, examinada mediante rutina constante, en el insomnio (Benoit y Aguirre, 1996; Varkevisser, Van Dongen, y Kerkhof, 2005).

4.1.2. El insomnio como alteración en la homeostasis del sueño

Algunos investigadores han planteado también que el insomnio se caracterizaría por un fallo en la regulación homeostática (Pigeon y Perlis, 2006). Los estudios realizados con pruebas objetivas de somnolencia diurna no han dado apoyo a esta hipótesis, ya que los insomnes no presentan una mayor propensión al sueño diurno (Stepanski, Zorick, Roehrs, Young, y Roth, 1988; Benoit y Aguirre, 1996) y, de hecho, muestran una repuesta homeostática normal tras ser privados de sueño (Stepanski, Zorick, Roehrs, y Roth, 2000).

En algunos estudios sí se ha observado una mayor potencia relativa de actividad delta en el EEG durante el sueño no-REM en los insomnes (Pigeon y Perlis, 2006). Sin embargo, esta alteración cuantitativa en la propensión homeostática al sueño no explicaría los hallazgos que revisaremos exhaustivamente más adelante acerca de la presencia de una excesiva activación fisiológica (Bonnet y Arand, 2010).

Otra hipótesis, a medio camino entre la homeostasis y el control neural del sueño, sugiere la existencia de un fallo homeostático para percibir adecuadamente la necesidad de sueño, que podría deberse a una alteración en los mecanismos de neurotransmisión de la adenosina (Richardson, 2007). Los estudios realizados con

cafeína, un agonista de los receptores de la adenosina, se han interpretado en este sentido (Pigeon y Perlis, 2006), pero todavía han de realizarse más estudios para apoyar esta hipótesis.

4.2. El insomnio como trastorno por hiperactivación

En los años 60, los primeros estudios hallaron cierto grado de activación fisiológica antes y durante el sueño en sujetos con quejas de insomnio. Casi al mismo tiempo se demostró que los insomnes crónicos se caracterizaban psicológicamente por depresión, ansiedad, rumiación, e inhibición emocional. Estos primeros estudios biológicos y psicométricos llevaron a la formulación de la hipótesis de que el insomnio crónico es un trastorno por activación fisiológica y emocional. Ésta hipótesis ha sido refrendada por estudios recientes que han evaluado distintos aspectos neurobiológicos en sujetos con insomnio crónico y han sugerido que el insomnio es un estado de hiperactivación presente durante las 24 horas y no un estado de privación de sueño (Bonnet y Arand, 1997a; Bonnet y Arand, 2010; Riemann et al, 2010). En este apartado revisaremos los estudios que sugieren que la hiperactivación fisiológica puede ser el mecanismo neurobiológico principal del insomnio crónico y cuya gravedad puede estar asociada con el grado de alteración objetiva del sueño.

4.2.1. Sistema Nervioso Central

4.2.1.1. Polisomnografía nocturna y diurna

La primera aproximación al estudio de la actividad cerebral en el insomnio fue, lógicamente, la PSG y el análisis visual del EEG. Como se expuso de forma exhaustiva en el *Capítulo 3*, la mayoría de estudios que utilizaron muestras clínicas de insomnes crónicos han demostrado que éstos presentan un sueño nocturno alterado, caracterizado

por una mayor latencia de sueño, un menor tiempo total de sueño, una mayor cantidad de vigilia durante el sueño, y un mayor número de despertares que los sujetos control, no encontrándose de forma sistemática diferencias en el porcentaje de fases del sueño no-REM o del sueño REM (cfr. Reite et al, 1995; Littner et al, 2003; Riemann et al, 2010). Estos hallazgos apuntan a que los sujetos con insomnio crónico presentan un sueño objetivo que refleja una excesiva activación fisiológica y no tanto un déficit de sueño delta o profundo. Sin embargo, la magnitud de las diferencias en estos parámetros PSG, aunque significativa, no ha sido grande y, por tanto, la PSG estándar no permitía el estudio del grado de activación fisiológica central de forma específica en el insomnio.

Por otra parte, la PSG permitió el desarrollo de la MSLT y con ello la evaluación objetiva de la somnolencia diurna en los seres humanos. Los primeros estudios indicaron que, al contrario de lo que era esperable a partir de los estudios sobre los efectos de la privación de sueño en esta prueba, los sujetos con insomnio crónico no mostraban menores latencias de sueño en la MSLT, más bien éstas eran mayores que las de los sujetos control (Mendelson et al, 1984; Seidel et al, 1984; Stepanski et al, 1988; Sugerman et al, 1985). Este fenómeno se ha examinado a fondo (Bonnet y Arand, 1995; Bonnet y Arand, 1998; Bonnet y Arand, 2000) y los estudios han confirmado que los sujetos con insomnio crónico, incluso si presentan un sueño nocturno objetivamente corto o alterado, tienen latencias de sueño largas durante el día si se les da la oportunidad de dormir. Estos autores han sugerido que los resultados en la MSLT en los pacientes con insomnio crónico son una prueba importante de que estos sujetos están en un estado de hiperactivación durante las 24 horas. Clínicamente este fenómeno se ve reflejado en la incapacidad para echarse la siesta que suelen referir los pacientes con insomnio crónico (Vela-Bueno, 1996; American Academy of Sleep Medicine, 2005).

4.2.1.2. Análisis espectral del EEG durante el sueño y la vigilia

El desarrollo de la tecnología digital, ha permitido analizar de forma más sofisticada el EEG. El análisis espectral del EEG en vigilia, durante la latencia de sueño y durante el sueño también ha sido utilizado para evaluar el grado de activación central en individuos con insomnio crónico. Los primeros estudios en humanos mostraron que la potencia relativa de frecuencias rápidas (beta y gamma) en el EEG era mayor durante la vigilia, la fase 1 del sueño no-REM, y durante el sueño REM, y menor durante las fases 2 a 4 del sueño no-REM (Johnson, Lubin, Naitoh, Nute, y Austin, 1968), considerándose un índice fenomenológico del grado de activación cortical.

Hasta la fecha, se han realizado varios estudios que han mostrado que las personas con insomnio presentan una cantidad inusual de frecuencias rápidas (15-45Hz) en el EEG durante el sueño (Freedman, 1986; Merica y Gaillard, 1992; Merica et al, 1998; Lamarche y Ogilvie, 1997; Perlis et al, 2001; Krystal et al, 2002; Bastien et al, 2003a; Buysse et al, 2008). En uno de los primeros estudios que utilizó este tipo de análisis, Freedman (1986) comparó el espectro de potencia de las derivaciones C3-A2 y O1-A2 de 12 insomnes y 12 controles. En este estudio el grupo de insomnes mostró una mayor actividad beta (± 20 Hz) durante la vigilia, la fase 1 del sueño no-REM, y el sueño REM que los controles, pero no se hallaron diferencias en el espectro del EEG en ninguna otra fase del sueño no-REM. Merica y colaboradores (1998) hallaron que la potencia del ritmo beta estaba incrementada en los sujetos insomnes durante el sueño (especialmente durante el sueño REM) y que la potencia de ritmos lentos (p.ej., delta, ± 2 Hz) estaba disminuida durante el sueño REM y no-REM.

Perlis y colaboradores (2001) evaluaron la potencia espectral relativa en tres grupos ($n = 9$) con “insomnio primario”, “insomnio secundario a trastorno depresivo mayor” y “sujetos control”. Estos autores hallaron que la potencia de los ritmos beta (\pm

25 Hz) y gamma (± 35 Hz) estaba específicamente incrementada en los sujetos con “insomnio primario” durante el sueño REM y no-REM; no encontraron diferencias en términos de potencia relativa de las ondas delta. En un estudio con una muestra de mayor tamaño ($n = 48$), Buysse y colaboradores (2008) no encontraron diferencias en la potencia absoluta o relativa de los ritmos delta (± 2 Hz) o beta (± 20 Hz) entre sujetos con insomnio crónico y sujetos control. Desde una perspectiva distinta, Krystal y colaboradores (2002) compararon la potencia espectral absoluta y relativa del EEG de 12 “insomnes subjetivos”, 18 “insomnes objetivos” y 20 sujetos control. En este estudio hallaron que los “insomnes subjetivos”, pero no los “objetivos”, presentaban durante el sueño no-REM una potencia relativa delta disminuida y una potencia alfa, sigma y beta aumentada. Por otro lado, Bastien y colaboradores (2003a) examinaron la potencia absoluta durante el sueño no-REM en 46 adultos mayores distribuidos en tres grupos: insomnes con y sin uso crónico de benzodiacepinas y sujetos control. No se encontraron diferencias en el espectro de potencia entre los insomnes sin uso crónico de benzodiacepinas y el grupo control, pero sólo entre aquellos con y sin uso crónico de benzodiacepinas.

Ya que se ha hipotetizado que las señales EEG en la banda beta y gamma son un indicador de la coherencia cortical (o “*binding*”) durante el procesamiento de información sensorial y posiblemente de toda actividad cognitiva (Llinás y Ribary, 1993; Joliot, Ribary, y Llinás, 1994; Engel y Singer, 2001), la mayoría de estos estudios han interpretado sus resultados afirmando que los incrementos observados en éstas bandas de frecuencia son indicativos de un estado de hiperactivación cortical (Freedman, 1986; Merica et al, 1998; Perlis et al, 2001; Krystal et al, 2002; Buysse et al, 2008). Sin embargo, como Bastien y Bonnet (2001) han señalado, la mayoría de los estudios que han examinado mediante análisis espectral del EEG la potencia relativa de

las altas frecuencias no han controlado ni el posible efecto del EMG, aspecto crucial en este caso ya que los sujetos con insomnio presentan típicamente una elevada actividad en el EMG (Freedman y Sattler, 1982; Haynes, Follingstad, y McGowan, 1974), ni el posible efecto de la historia medicamentosa de los sujetos, la cual se ha demostrado que afecta importantemente a los resultados (Bastien et al, 2003a). Es bien conocido que tras un periodo de toma de benzodiacepinas la potencia media del ritmo beta durante el sueño no-REM se incrementa (Feige, Voderholzer, Riemann, Hohagen, y Berger, 1999). Por ello, los estudios de sueño realizados con análisis espectral en sujetos con insomnio crónico deberían incluir criterios muy restrictivos en la selección de los sujetos, algo que no se ha cumplido en muchos de los estudios comentados. Todos estos hallazgos sugieren que el análisis espectral del EEG es una estrategia prometedora en el estudio del insomnio crónico, pero que todavía se necesitan más datos para avalar su especificidad y su utilidad para entender la fisiopatología del insomnio crónico (Bastien y Bonnet, 2001).

4.2.1.3. Patrón cíclico alternante del EEG durante el sueño

Otra línea de investigación centrada en las características del EEG durante el sueño ha sido el llamado patrón cíclico alternante (CAP, *cycling alternating pattern*). El CAP (Terzano et al, 1985) es un fenómeno EEG del sueño no-REM que es similar al concepto de *arousal* (o activación cortical) en los criterios estándar de Rechtschaffen y Kales (1968). Sin embargo, el CAP se basa en la observación empírica de que ciertos elementos del EEG, distinguibles de la señal de fondo, recurren con una periodicidad de entre 20 y 40 segundos (Terzano et al, 2001). El CAP refleja la fluctuación de *arousals*, indicando partes del sueño inestables o con *arousals* y partes del sueño estables o consolidadas. De este modo, una tasa alta de CAP es indicativa de un sueño alterado

que el sujeto percibe como de mala calidad aun no siendo consciente de dichas oscilaciones en la activación cortical (Terzano, Parrino, Fioriti, Orofiamma, y Depoortere, 1990). Terzano y colaboradores (2003) ha mostrado que los sujetos con insomnio crónico presentan una alta tasa de CAP y un sueño más interrumpido por despertares y con más tiempo de vigilia. Sin embargo, este estudio presentaba una limitación importante al incluir sujetos en tratamiento farmacológico.

4.2.1.4. Potenciales evocados

Los potenciales evocados o “relacionados con un evento” (ERPs, *event-related potentials*) también han sido utilizados con el objetivo de estudiar el grado de hiperactivación fisiológica central en el insomnio crónico. Esta técnica consiste en la presentación repetida de estímulos y la computación del promedio de la actividad EEG que ocurre al tiempo que el estímulo, eliminando estadísticamente la actividad EEG de fondo que no está relacionada con el estímulo. En vigilia, distintos componentes ERP de entre 70 a 1000 milisegundos son indicativos de distintas fases del procesamiento cortical de un estímulo (cfr. Carretié, 2001). La amplitud de los componentes tempranos incrementa con la intensidad del estímulo, mientras que la amplitud de los componentes tardíos suele estar relacionada con el significado del estímulo (Picton, Lins, y Scherg, 1995). Sin embargo, el significado funcional de los componentes ERP durante el sueño no se conoce bien, ya que muchos de los métodos utilizados para la vigilia no se pueden utilizar durante el sueño (p.ej., dar instrucciones para realizar tareas o pedir respuestas). Así, los componentes que se estudian se evalúan por su analogía con los que se conocen bien en vigilia. La amplitud de los ERPs durante la latencia de sueño o durante una fase del sueño se puede utilizar para evaluar el umbral de alerta de un sujeto (Hull y Harsh, 2001). Para estímulos auditivos, el EEG en vigilia muestra componentes N100, P200,

N200 y P300, llamados así en referencia a su polaridad (negativa o positiva) y su latencia (100, 200 o 300 ms.). La topografía del P300 es típicamente máxima en zonas mediales y centroparietales. Aunque las respuestas pueden ocurrir antes de que el P300 llegue a su pico, su asociación con el procesamiento cognitivo consciente le ha hecho ser uno de los más estudiados en neurociencia cognitiva (Herrmann y Knight, 2001). Durante el sueño no-REM, el componente P300 prácticamente desaparece. Tras un componente N100 reducido, se pueden observar componentes P220, N350, P440, N550 y P900, teniendo los positivos una distribución más anterior (Hull y Harsh, 2001). Existe un claro solapamiento entre estos componentes y los complejos K, un grafoelemento típico del sueño no-REM (Colrain, 2005).

En pacientes con insomnio, Devoto, Violani, Lucidi, y Lombardo (2003) compararon la amplitud del P300 en vigilia con la calidad objetiva del sueño de la noche anterior, y hallaron que las noches en las que los sujetos mostraban un sueño objetivamente alterado iban seguidas de vigiliadas con P300 de mayor amplitud. Estos hallazgos fueron replicados en otro estudio (Devoto et al, 2005), pero además mostraron que en los sujetos control una noche de sueño objetivo alterado no iba seguida de una mayor amplitud en el P300. Aunque estos resultados eran difíciles de interpretar, estos autores han sugerido que la mayor amplitud del P300 es un signo de hiperactivación tras una noche de sueño alterado, es decir, sería un marcador de *estado* y no de *rasgo* (Devoto et al, 2003; Devoto et al, 2005). Sforza y Haba-Rubio (2006) evaluaron las amplitudes de los componentes N100, P200 y P300 realizados por la mañana y por la tarde-noche en pacientes con insomnio, no encontrando diferencias significativas con el grupo control. Además, en este estudio las variables objetivas del sueño no estaban relacionadas con los componentes estudiados en ninguno de los grupos. Con un diseño diferente, Wang, Zhu, Pan, Hu, y Wang (2001) hallaron que el grado de depresión e

impulsividad se relacionaban con una mayor amplitud de ERPs en zonas frontales durante una tarea distractora en una muestra de “malos durmientes”. Bastien y colaboradores (2008) evaluaron las amplitudes de los ERPs en vigilia (mañana y tarde-noche) y durante el inicio del sueño en 15 sujetos con insomnio crónico y 16 controles. Durante la vigilia, los sujetos con insomnio crónico mostraron mayores amplitudes en el componente N100 y durante el inicio del sueño la amplitud del P220 estaba incrementada y la del N350 reducida. Los autores de este estudio interpretaron sus resultados más en favor de “déficit de inhibición” (ser capaz de desconectarse de los procesos de la vigilia) que en términos de hiperactivación cortical. Yang y Lo (2007) evaluaron los ERPs auditivos durante el sueño en 15 insomnes crónicos y 15 controles y hallaron una mayor amplitud del N100 y una menor amplitud del P220 en respuesta a tonos extraños y una menor amplitud del N350 a tonos conocidos durante los primeros 5 minutos de fase 3 del sueño no-REM. No encontraron diferencias cuando evaluaron toda la noche. Los autores interpretaron sus resultados en términos de un procesamiento atencional exacerbado y una alteración en los procesos inhibidores de la vigilia durante la latencia de sueño.

En resumen, los estudios con ERPs en el insomnio crónico son pocos y la mayoría se han centrado en la vigilia y en la latencia del sueño. Los ERPs sólo se han evaluado durante toda la noche en un único estudio, y los resultados fueron negativos. Los estudios existentes parecen sugerir dos hipótesis o bien (1) una sensibilidad a estímulos auditivos incrementada en los insomnes crónicos tanto durante la vigilia como durante la latencia de sueño, o bien (2) una incapacidad de los insomnes para inhibir la vigilia cuando intenta quedarse dormidos.

En conclusión, los distintos métodos de análisis cuantitativo del EEG han permitido examinar potenciales desviaciones en el estado de distintos subsistemas del

cerebro. Aunque estos estudios están limitados por el uso de muestras muy pequeñas o por la inclusión de sujetos en tratamiento farmacológico, parecen, en común, revelar ciertos signos de excesiva activación o excitabilidad cortical en los sujetos con insomnio crónico.

4.2.1.5. Neuroimagen

En el estudio del insomnio también se han utilizado las técnicas de neuroimagen, como la tomografía computerizada por emisión simple de fotones (SPECT, *single photon emission computed tomography*), la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y la resonancia magnética estructural (sMRI, *structural magnetic resonance imaging*) y funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*). Con estos métodos se ha podido investigar más específicamente el grado de activación central en determinadas regiones corticales y subcorticales en sujetos con insomnio crónico.

El primer estudio realizado con SPECT (Smith et al, 2002) registró en 5 pacientes con insomnio y 5 controles el periodo de inicio del sueño, es decir, la vigilia quiescente de la latencia de sueño y el primer periodo de sueño no-REM. Los sujetos con insomnio mostraron una hipoperfusión en el córtex frontal, medial, occipital y parietal, encontrándose la menor perfusión sanguínea en los ganglios basales. En un estudio subsiguiente, los sujetos recibieron tratamiento conductual del insomnio y la perfusión en los insomnes tras la terapia era similar a la de los sujetos control (Smith y Perlis, 2005).

En un estudio con PET, Nofzinger y colaboradores (2004) registraron 7 pacientes con insomnio crónico y 20 controles durante el sueño nocturno a intervalos que incluían vigilia y sueño no-REM de mitad de la noche. Los insomnes mostraron un

metabolismo global de la glucosa aumentado tanto en vigilia como durante el sueño no-REM. Además, los pacientes con insomnio mostraron declives más pequeños en el metabolismo de la glucosa en la transición de la vigilia al sueño no-REM en aquellas regiones que controlan el alerta (p.ej., el sistema de activación reticular ascendente, el hipotálamo, y el tálamo); se encontraron efectos similares en áreas asociadas con la cognición y la emoción como son la amígdala, el hipocampo, la ínsula, el córtex prefrontal y el cíngulo anterior. En vigilia, los insomnes además mostraron un metabolismo reducido en el córtex prefrontal. Este estudio, supuso la primera evidencia de hiperactivación del sistema nervioso central en el insomnio. En una extensión de este trabajo, los autores mostraron que existía una correlación significativa entre el tiempo despierto tras el inicio del sueño medido mediante PSG y el metabolismo incrementado en las regiones del tegmento pontino y las redes tálamo-corticales frontal, temporal, y hacia el cíngulo anterior en los sujetos con insomnio (Nofzinger et al, 2006).

El único estudio con fMRI realizado en 21 adultos mayores con insomnio utilizó una tarea cognitiva de fluidez de categorías y de letras en vigilia mientras se realizaba el registro (Altena et al, 2008). Este estudio mostró que en los sujetos con insomnio se producía una hipoactivación del córtex prefrontal mientras realizaban la tarea de fluidez de categorías. Tras tratar a los sujetos con terapia conductual para el insomnio, estos patrones de activación recuperaron valores similares a los de los sujetos control.

El primer estudio que realizó sMRI en vigilia con métodos de morfometría manual mostró que en una muestra de 8 insomnes se podía apreciar una reducción bilateral de la volumetría del hipocampo al ser comparados con 8 controles (Riemann et al, 2007). En otro estudio con sMRI, pero con métodos de morfometría basada en voxels (más precisos que los métodos manuales), los autores investigaron la volumetría de la materia gris orbitofrontal en 25 adultos mayores con insomnio crónico (Altena,

Vrenken, Van Der Werf, van den Heuvel, y Van Someren, 2010). Los sujetos con insomnio tenían reducida la materia gris orbitofrontal izquierda y la del precuneus anterior y posterior, sin mostrar diferencias en la volumetría de la materia blanca. Los autores relacionaron estos hallazgos con sus hallazgos previos de fMRI (Altena et al, 2008) por el papel funcional que desempeñan estas áreas en el procesamiento de las funciones superiores.

Desde una perspectiva diferente, Winkelman y colaboradores (2008) utilizaron la resonancia magnética con espectropía basada en protones (PMRS, *Proton Magnetic Resonance Spectroscopy*) para determinar los niveles cerebrales de ácido gamma-amino-butírico (GABA) *in vivo* en una muestra de 16 pacientes con insomnio crónico. Este estudio demostró una reducción global de GABA en los cerebros de los sujetos insomnes en comparación con los controles. Dado que el GABA es el neurotransmisor inhibitor más prevalente en el sistema nervioso central, los autores interpretaron que estos datos apoyarían la hipótesis de que en el insomnio crónico el balance entre la inhibición y la excitación central puede estar alterado (Winkelman et al, 2008).

En resumen, los métodos utilizados para evaluar el grado de activación del sistema nervioso central han sido muy heterogéneos y las muestras de los estudios muy pequeñas. Por tanto, no sorprende que estos estudios no puedan dar un mensaje unitario y claro. Sin embargo, los pocos estudios realizados sí parecen indicarnos que el insomnio crónico está asociado con una excesiva activación central.

4.2.2. Sistema Neuroendocrino

La respuesta de estrés está asociada con la activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS). La hormona liberadora de la corticotropina (CRH, *corticotrophin-releasing hormone*) y el cortisol, productos del hipotálamo y de las

glándulas adrenales, respectivamente, producen alerta y alteración del sueño en los seres humanos y en los animales (Chrousos, 2009). Por otro lado, el sueño, especialmente el sueño profundo o de ondas lentas, tiene un efecto inhibitor sobre ambos brazos del sistemas de estrés, el eje HHS y el sistema simpático (Vgontzas y Chrousos, 2002).

En los inicios de la investigación del insomnio, pocos estudios evaluaron los niveles de cortisol en estos pacientes y sus resultados fueron inconsistentes. Dos estudios (Frankel, Buchbinder, Coursey, y Snyder, 1973; Adam, Tomeny, y Oswald, 1986) no hallaron diferencias entre “buenos” y “malos durmientes” en los niveles urinarios de cortisol durante las 24 horas o en la secreción de 17-hidroxycorticosteroides (17-OHCS), mientras que un tercer estudio sí halló una tasa mayor de secreción durante las 24 horas de 11-hidroxycorticosteroides (11-OHCS) en orina en adultos jóvenes “malos durmientes” comparados con controles (Johns, Gay, Masterton, y Bruce, 1971).

Más recientemente, en un estudio preliminar que investigó la posible asociación entre el insomnio crónico y la actividad del sistema de estrés, los niveles medios de cortisol urinario durante las 24 horas de los insomnes, aunque en los límites de la normalidad, correlacionaban positivamente con el grado objetivo de alteración del sueño medido mediante PSG (Vgontzas et al, 1998). En un estudio controlado posterior, los mismos autores evaluaron los niveles de cortisol y de hormona adrenocorticotropa (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) durante las 24 horas en adultos jóvenes con insomnio y en sujetos control. Los niveles de cortisol y ACTH eran significativamente mayores en los sujetos con insomnio, encontrándose las mayores elevaciones por la tarde y durante la primera mitad de la noche, y siendo éstas mayores en aquellos insomnes con mayor alteración objetiva del sueño (Vgontzas et al, 2001a). Finalmente, el análisis pulsátil reveló un mayor número de salvas de ACTH y cortisol en los sujetos con insomnio que en los controles, mientras que el análisis cosinor indicó un patrón

circadiano normal sin alteraciones temporales en la secreción de ACTH y cortisol tanto en los sujetos con insomnio como en los controles. Por tanto, este estudio sugirió que el insomnio está asociado con un aumento global de la secreción de ACTH y cortisol, que sin embargo mantiene un patrón circadiano normal. Estos hallazgos han sido corroborados por Rodenbeck, Huether, Rüther, y Hajak (2002), los cuales evaluaron los niveles de cortisol plasmático en pacientes con insomnio crónico. Los insomnes presentaban mayores niveles de cortisol por la tarde y durante la noche que los controles. Además, un estudio que evaluó los efectos de la doxepina, un antidepresivo tricíclico, sobre el sueño nocturno y los niveles de cortisol plasmático mostró que dicho fármaco mejoraba el sueño y reducía los niveles de cortisol en pacientes con insomnio crónico, lo que sugería que los efectos beneficiosos de la medicación estaban al menos parcialmente mediados por la normalización de la actividad del eje HHS (Rodenbeck et al, 2003).

Sin embargo, existen varios estudios que no han demostrado niveles elevados de cortisol en pacientes con insomnio crónico (Riemann et al, 2002; Varkevisser, Van Dongen, y Kerkhof, 2005; Varkevisser, Van Dongen, Van Amsterdam, y Kerkhof, 2007). Como se verá más adelante, parece que una diferencia fundamental entre el estudio de Riemann y colaboradores (2002) y los revisados en el párrafo anterior es el grado de alteración objetiva del sueño presente en los grupos de insomnes de ambos grupos de estudios. Por otro lado, en el estudio que utilizó un diseño de rutina constante y cuyos hallazgos fueron negativos (Varkevisser et al, 2005), todos los índices de activación fisiológica estaban elevados pero no alcanzaron una significación estadística debido a un problema de potencia estadística y una selección de los sujetos control poco cuidadosa (ver comentario editorial en Bonnet, 2005). De hecho, una inspección visual de los datos de ese estudio sugiere una elevación del cortisol de entre un 15 y un 20%

en el grupo con insomnio, una diferencia que es similar a la encontrada por Vgontzas y colaboradores (1998) y que se considera clínicamente significativa (Vgontzas y Chrousos, 2002).

Por tanto, los hallazgos de una excesiva activación durante las 24 horas del eje HHS en el insomnio crónico sugieren que dicho trastorno es un estado de hiperactivación del sistema nervioso central, y no un estado de privación de sueño (Basta, Chrousos, Vela-Bueno, y Vgontzas, 2007). La mayoría de estudios que han investigado el efecto de la privación de sueño sobre la secreción de cortisol no han encontrado cambios o incluso han hallado descensos en la secreción de cortisol tras la privación de sueño (Vgontzas et al, 1999a; Vgontzas et al, 2004; Vgontzas et al, 2007). En los estudios que sí hallaron incrementos de los niveles de cortisol durante la tarde tras la noche de privación de sueño, el protocolo estaba influido por condiciones estresantes como por ejemplo estar tumbado en la cama con luz tenue y recibir calorías a través de un catéter intravenoso (Moldofsky et al, 1989; Leproult et al, 1997; Spiegel et al, 1999). Además, los estudios en los que los niveles de cortisol vespertinos están incrementados tras la privación de sueño durante la primera mitad de la noche pueden representar un cambio en el patrón de secreción de las 24 horas, por ejemplo, un cambio en el nadir de la secreción de cortisol durante la segunda mitad de la noche (Basta et al, 2007).

La activación del sistema simpático provoca la secreción de noradrenalina por parte de las terminales nerviosas simpáticas y la secreción de adrenalina por parte de las glándulas adrenales. En un estudio clásico que investigó los niveles urinarios de noradrenalina en adultos de mediana edad “malos” y “buenos durmientes” no se hallaron diferencias significativas entre los grupos; tan sólo una tendencia a presentar los “malos durmientes” mayores niveles de noradrenalina (Adam et al, 1986). En el

estudio preliminar antes mencionado, Vgontzas y colaboradores (1998) correlacionaron los niveles de catecolaminas durante las 24 horas con las medidas PSG de la continuidad y arquitectura del sueño, encontrando relaciones significativas. En ese mismo estudio la hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) sólo fue detectable en un porcentaje muy pequeño de sujetos con insomnio, lo que sugería que el eje de la GH podría estar suprimido en el insomnio crónico. Estos hallazgos preliminares fueron confirmados por un estudio controlado posterior que halló mayores niveles de noradrenalina durante la noche en pacientes con insomnio crónico que en pacientes con depresión mayor o que en controles “buenos durmientes” (Irwin, Clark, Kennedy, Gillin, y Ziegler, 2003). Estos hallazgos parecen indicar que los niveles de catecolaminas circulantes en sangre están incrementados en pacientes con insomnio crónico.

En conclusión, estos estudios parecen demostrar que el insomnio crónico se asocia con una hiperactivación de ambos brazos del sistema de estrés (el eje HHS y el sistema simpático), medida mediante indicadores de actividad endocrina.

4.2.3. Sistema Neurovegetativo

En uno de los primeros estudios fisiológicos realizado a finales de los años 60 se halló que los sujetos “malos durmientes” presentaban una temperatura rectal y una vasoconstricción periférica aumentadas durante los 30 minutos antes de acostarse y también durante el sueño (Monroe, 1967). Además, los sujetos de este estudio tenían más movimientos corporales y mayor resistencia de la piel durante el sueño (Monroe, 1967).

En otros dos estudios ya clásicos, los sujetos insomnes presentaban mayor tensión muscular, medida mediante EMG frontal, antes de dormir (Freedman y Sattler,

1982; Haynes et al, 1974). Además, los sujetos con insomnio tenían una menor temperatura periférica, tomada en el dedo índice, antes del sueño; hallazgo que es consistente con la relación inversa existente entre la temperatura corporal y la periférica (Freedman y Sattler, 1982; Krauchi y Wirz-Justice, 1994). Un estudio controlado más reciente que investigó la temperatura corporal basal en adultos mayores con insomnio crónico mostró que estos sujetos presentaban una temperatura corporal aumentada antes de su hora habitual de irse a la cama y que persistía hasta la madrugada durante una noche de vigilia en condiciones de rutina constante (Lushington, Dawson, y Lack, 2000).

En un estudio que utilizó la pupilometría se halló un tamaño de la pupila incrementado en los sujetos con insomnio en comparación con los controles, lo que es indicativo de cierto grado de activación del sistema simpático (Lichstein y Johnson 1994). Por el contrario, otros dos estudios mostraron un resultado opuesto, es decir, un menor tamaño de la pupila (Lichstein, Johnson, Sen Gupta, O'Laughlin, y Dykstra, 1992; Lichstein, Wilson, Noe, Aguillard, y Bellur, 1994). Una diferencia fundamental entre estos estudios es que los dos últimos basaron su diagnóstico únicamente en medidas subjetivas. En general, estos estudios muestran que en sujetos con insomnio la actividad del sistema nervioso vegetativo está incrementada antes y durante el sueño.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) está bajo el control del sistema nervioso simpático y del nervio vago y representa otra medida de activación fisiológica en los seres humanos. El estudio pionero de Monroe (1967), que examinó la frecuencia cardíaca (FC) y no la VFC, mostró una FC más elevada durante los 30 minutos previos al sueño en los sujetos “malos durmientes”. Durante el sueño, su FC era ligeramente más rápida, aunque no de forma estadísticamente significativa. En otro estudio, los insomnes mostraron tener una FC más elevada que los controles, pero estas diferencias

no estaban presentes durante el sueño (Freedman y Sattler, 1982). Dos estudios controlados más recientes sí han hallado cambios significativos en la FC y en la VFC nocturna en pacientes con insomnio (Bonnet y Arand, 1998a; Stepanski, Glinn, Zorick, Roehrs, y Roth, 1994). En un estudio realizado durante 36 horas de laboratorio, se evaluó el sueño objetivo y el ECG de sujetos con insomnio y sujetos control. La FC estaba aumentada y la VFC estaba disminuida en todas las fases del sueño de los sujetos con insomnio cuando eran comparados con los controles (Bonnet y Arand, 1998a). Además, el análisis espectral de la VFC reveló un incremento significativo de la potencia de la baja frecuencia, que refleja la actividad del sistema simpático, y un descenso significativo de la potencia de la alta frecuencia, que refleja la actividad del sistema parasimpático, en los insomnes. Estos cambios estaban presentes durante todas las fases del sueño. Por ello, los autores concluyeron que los insomnes podrían presentar un mayor riesgo de desarrollar trastornos relacionados con una excesiva activación del sistema simpático, como los cardiovasculares (Bonnet y Arand, 1998a). El otro estudio controlado de Stepanski y colaboradores (1994) evaluó la FC de insomnes crónicos antes del sueño, durante el sueño y en respuesta a un estresor (una tarea cognitiva estresante a realizar por la mañana tras el registro de sueño). La FC nocturna era significativamente mayor en los insomnes y durante la tarea estresante los insomnes presentaban una mayor FC que los controles (Stepanski et al, 1994). Estos estudios controlados han demostrado que los sujetos con insomnio crónico presentan una excesiva activación del sistema nervioso simpático.

Como es bien sabido, el sistema simpático está implicado en el gasto de energía, mientras que el sistema parasimpático está encargado de almacenar y conservar la energía. El metabolismo basal es el gasto energético diario, es decir, lo que el organismo necesita diariamente para funcionar. Para medir el metabolismo basal, la

persona debe estar en completo reposo pero despierta y por tanto una medida precisa requiere que el sistema nervioso simpático de la persona no esté estimulado. Dos estudios de Bonnet y Arand (1995; 1997b) investigaron la tasa metabólica corporal en pacientes con insomnio midiendo el consumo global de oxígeno (VO_2 , *oxygen volume*), el cual se considera un índice de la tasa metabólica corporal. En un estudio en el que los sujetos permanecían 36 horas en el laboratorio, los pacientes con insomnio (que presentaban alteraciones del sueño en la PSG) mostraron niveles de VO_2 elevados en todos los momentos en los que se midió a lo largo de las 36 horas (Bonnet y Arand, 1995). Los niveles elevados nocturnos seguían siendo significativos incluso cuando los investigadores eliminaron de los análisis los periodos nocturnos con valores más elevados que se correspondan a fases de vigilia o despertares. Estos autores concluyeron que los pacientes con insomnio crónico sufren un trastorno por hiperactivación que puede ser responsable tanto de sus síntomas nocturnos como diurnos. En el otro estudio, Bonnet y Arand (1997b) evaluaron los niveles de VO_2 en pacientes con “mala percepción del estado del sueño” (ahora denominado “insomnio paradójico” en la ICSD-2), un trastorno en el que los pacientes perciben tener un sueño de mala calidad pero cuyos parámetros PSG no difieren significativamente de los sujetos “buenos durmientes”. Estos sujetos también presentaron una mayor tasa metabólica durante las 24 horas cuando eran comparados con los controles, pero su tasa era menor que la de los insomnes con alteraciones objetivas del sueño del estudio anterior (Bonnet y Arand, 1995; Bonnet y Arand, 1997b). Desde otra perspectiva, un estudio utilizó un modelo experimental de insomnio inducido mediante la administración de 400 miligramos de cafeína tres veces al día durante 7 días consecutivos en adultos jóvenes sanos. Éstos al final del protocolo presentaban una mayor tasa metabólica, un menor tiempo total de sueño, una menor eficiencia de sueño, una mayor latencia de sueño y un mayor tiempo

de vigila tras el inicio del sueño (medidos mediante PSG), y una mayor latencia de sueño en la MSLT (Bonnet y Arand, 1992). De forma conjunta todos estos estudios han llevado a la conclusión de que los pacientes con insomnio crónico, especialmente aquellos con alteraciones objetivas del sueño, presentan una mayor tasa metabólica.

4.2.4. Sistema Inmunitario

Las citocinas pro-inflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6) y el factor tumoral de necrosis alfa (TNF α , *Tumor Necrosis Factor α*), tienen un efecto promotor de somnolencia y la fatiga (Chrousos, 1995; Vgontzas et al, 1997; Vgontzas et al, 1999b; Vgontzas et al, 2000; Vgontzas et al, 2002; Vgontzas et al, 2005). Los pacientes con insomnio se quejan típicamente de fatiga y/o somnolencia diurna, y de problemas de atención o concentración (Kales y Kales, 1984; Morin, 1993). En el primer estudio que investigó el posible papel mediador de la secreción de citocinas sobre la fatiga diurna se evaluaron los niveles plasmáticos de IL-6 y TNF α durante las 24 horas en pacientes con insomnio y en sujetos control (Vgontzas et al, 2002). Aunque los niveles medios de citocinas durante las 24 horas no fueron diferentes entre los dos grupos, los niveles de IL-6 estaban significativamente elevados en los pacientes con insomnio durante la segunda mitad de la tarde y durante el periodo de antes de acostarse (es decir, entre las 17:00 y las 23:00 horas). Además, los análisis con el método del cosinor de los niveles de IL-6 mostraron un cambio significativo en su pico de secreción de la noche a la tarde en el grupo de insomnes. Por otro lado, la secreción circadiana característica del TNF α , con un pico cercano al sueño, que se halló en los sujetos control, no estaba presente en el grupo de pacientes con insomnio, cuyo patrón de secreción de TNF α estaba caracterizado por un ritmo regular de 4 horas, patrón que no estaba presente en los sujetos control. Los autores de este estudio sugirieron que el insomnio crónico está

asociado con un cambio nocturno-diurno en la secreción de IL-6 y TNF α , que explicaría la fatiga diurna en el insomnio. Un estudio más reciente ha confirmado que los sujetos con insomnio crónico presentan niveles nocturnos de IL-6 más elevados que los sujetos control (Burgos et al, 2006).

La secreción de citocinas está elevada en los trastornos con “verdadera” somnolencia diurna, como la apnea del sueño y la narcolepsia, y en los sujetos sanos normales a los que se priva total o parcialmente de sueño. Con “verdadera” somnolencia diurna nos referimos a aquella que se evalúa objetivamente mediante la MSLT. Los niveles periféricos de citocinas están también elevados en pacientes con insomnio que sienten “fatiga” pero no verdadera “somnolencia”, es decir, no se quedan dormidos rápidamente si se les da la oportunidad en pruebas objetivas como la MSLT (Vgontzas et al, 1997; Vgontzas et al, 1999b; Shearer et al, 2001; Vgontzas et al, 2004; Vgontzas et al, 2005). *¿Qué factor modula entonces el efecto de las citocinas haciendo que en unos casos estén asociadas con verdadera “somnolencia” y en otros casos con “fatiga”?* Basándose en varios hallazgos, Vgontzas y Chrousos (2002) han propuesto que es la interacción entre la secreción de citocinas y de cortisol lo que determina que se produzca “somnolencia” o “fatiga”. Una hipersecreción y/o alteración circadiana de la secreción de citocinas asociada con una activación del eje HHS explicaría la fatiga diurna y el sueño alterado nocturno presentes en el insomnio (Vgontzas et al, 2001a; Vgontzas et al, 2002). Por el contrario, una hipersecreción y/o alteración circadiana de la secreción de citocinas que no está asociada con una activación del eje HHS (p.ej., en el caso de la privación de sueño de sujetos normales) explicaría la excesiva somnolencia diurna (Vgontzas et al, 1999b; Vgontzas et al, 2004; Vgontzas et al, 2005;). Por lo tanto, el insomnio y la privación de sueño son dos estados distintos incluso desde un punto de vista neuroendocrino.

4.2.5. Funciones Cognitivo-Emocionales

Los estudios epidemiológicos realizados en la población general han mostrado que las personas que no están satisfechas con su sueño refieren una mayor actividad mental cerca de la hora de dormir (Ohayon et al. 1997). Las personas que consultan por insomnio se caracterizan por referir un alto grado de activación emocional y cognitiva tanto antes de dormir como durante el día (Kales y Kales, 1984; Morin, 1993). Los estudios acerca del perfil psicológico de los insomnes son indicativos de ansiedad, disforia, inquietud, tensión, o afectividad negativa (neuroticismo) en general (Kales et al, 1976; Freedman y Sattler, 1982; Kales et al, 1983; Hauri y Fisher, 1986; Edinger, Stout, y Hoelscher, 1988; LeBlanc et al, 2007). Así, se considera que los insomnes reflejan un estado ansioso, disfórico o angustiado, tanto antes del sueño como a lo largo del día.

Con activación cognitiva nos referimos al pensamiento acelerado, la rumiación, los pensamientos intrusivos, la planificación o el análisis, o la dificultad para controlar el pensamiento, cuyo contenido puede referirse tanto a aspectos negativos, neutrales como incluso positivos (Kales y Kales, 1984; Morin, 1993). Un estudio que analizó las atribuciones causales acerca de las dificultades de sueño en personas con insomnio mostró que éstas culpan 10 veces más a la activación cognitiva (55%) que a la activación somática (5%), y más de un tercio (35%) declararon que los dos tipos de activación eran factores importantes (Lichstein y Rosenthal, 1980). Hallazgos similares encontraron Nicassio y colaboradores (1985) mediante una escala subjetiva que medía el grado percibido de activación cognitiva y somática previa al sueño. En un estudio experimental en el que se expuso a los sujetos a un estímulo estresante (una descarga eléctrica), durante la línea de base los insomnes mostraron más variación en la

conductancia electrodermal y más tensión en el músculo frontal que los que dormían bien (Lichstein y Fanning, 1990). Cuando se les exponía al estímulo estresante, los insomnes mostraron más reactividad en la medida de la conductancia electrodermal y ninguna diferencia en la reactividad de la medida de tensión muscular al ser comparados con los sujetos control, lo que se interpretó como un indicador de “rumiación ansiosa sin activación somática” en los insomnes (Lichstein y Fanning, 1990).

Sin embargo, frente a la dicotomía cognitivo *versus* somático, ya desde los años 70 se ha venido subrayando el fundamento emocional de la activación cognitiva (Kales y Kales 1984; Morin, 1993; Espie, 2002). De hecho, las personas con insomnio crónico suelen referir que los pensamientos que tienen cuando intentan dormir “están cargados de emoción”, es decir, que típicamente son pensamientos negativos y en pocas ocasiones tiene un contenido neutral (Lichstein y Rosenthal, 1980; Kales y Kales, 1984; Nicassio et al, 1985; Espie, Brooks, y Lindsay, 1989; Broman y Hetta 1994; Harvey, 2000). Cada vez hay más evidencia que indica que el contenido y el tono afectivo de las cogniciones previas al sueño son factores más importantes. Éstas suelen tener un carácter negativo (Borkovec, Lane, y VanOot, 1981; Kales y Kales 1984; Kuisk, Bertelson, y Walsh, 1989) y su contenido suele estar relacionado con el sueño en sí (p.ej., miedo a no dormir, miedo a las consecuencias de no dormir) en las personas con insomnio crónico. De hecho, estas cogniciones negativas acerca del sueño suelen asociarse con la gravedad percibida de las dificultades de sueño (Van Egeren, Haynes, Franzen, y Hamilton, 1983; Kales y Kales, 1984) siendo los resultados de los estudios sobre la frecuencia de la actividad cognitiva por sí sola (sin tener en consideración su contenido o su tono afectivo) muy inconsistentes. Freedman y Sattler (1982) no encontraron diferencias en el nivel de actividad mental previa al sueño entre los insomnes y los controles. Por otro lado, Coates y colaboradores (1983) indicaron que la

excesiva actividad cognitiva presente en los insomnes estaba únicamente relacionada con el grado percibido de dificultad para dormir y con el grado de discrepancia entre la valoración subjetiva del sueño y su registro objetivo. Por lo tanto, una cuestión que queda por resolver es si la activación cognitivo-emocional está provocando las alteraciones del sueño, o si simplemente representa un epifenómeno del hecho de estar despierto en la cama (Borkovec et al, 1979; Borkovec et al, 1981; Borkovec, 1982). En este sentido, las características psicológicas antes mencionadas, podrían jugar un papel importante al aumentar la respuesta emocional de los insomnes a su sueño deficitario (Coyle y Watts, 1991) y desencadenar aquellas cogniciones negativas acerca del sueño durante el día y especialmente antes de dormir (Morin, 1993). Es decir, los insomnes estarían más activados psicológicamente que los que duermen bien, no sólo por la noche, sino también a lo largo de todo el día.

En conclusión, a pesar de algunos hallazgos inconsistentes, la evidencia del conjunto de los estudios sugiere que la hiperactivación emocional y cognitiva es una parte importante de la fisiopatología del insomnio.

4.3. Hiperactivación fisiológica y medidas objetivas del sueño

Como hemos visto en los apartados anteriores, los estudios que han evaluado la actividad de distintos sistemas biológicos, incluyendo el sistema nervioso central, el sistema de estrés (sistema simpático y eje HHS), el sistema nervioso vegetativo, y el sistema inmune, han sugerido que (1) el insomnio crónico es un trastorno por hiperactivación fisiológica presente durante las 24 horas y (2) que el insomnio crónico y la privación de sueño son dos estados biológicos distintos.

Sin embargo, numerosos estudios sobre el insomnio crónico han mostrado resultados contradictorios. Para explicar los hallazgos inconsistentes en la literatura del

insomnio, Vgontzas y colaboradores (2001) han sugerido que en el insomnio crónico (1) la hiperactivación fisiológica es directamente proporcional al grado de alteración objetiva del sueño, y (2) que las medidas objetivas de la duración de sueño son un indicador biológico de la gravedad del insomnio.

De hecho, prácticamente todos los estudios revisados anteriormente han pasado por alto el hecho de que sus hallazgos se pueden haber visto afectados por las características objetivas de los insomnes crónicos seleccionados para los estudios. Así, la inmensa mayoría de los estudios han diagnosticado a los sujetos en base a criterios subjetivos o no los han evaluado de forma complementaria mediante PSG. Como hemos visto en el *Capítulo 3*, este hecho se debe a que la mayoría de estudios han basado sus criterios de inclusión en aquellos derivados del DSM-IV-TR para el diagnóstico de “insomnio primario”, el cual se realiza exclusivamente mediante criterios subjetivos (American Psychiatric Association, 2000). De este modo se puede observar que, de aquellos estudios que han utilizado criterios subjetivos para diagnosticar a los sujetos insomnes y que han informado acerca de las características objetivas de su sueño nocturno, en algunos los insomnes dormían objetivamente peor que los controles y en otros su sueño era objetivamente similar al de los controles.

Por ejemplo, mientras que en algunos estudios de ERPs los sujetos con insomnio sí presentaban alteraciones en determinados componentes, como por ejemplo el P300 o el N100 (Devoto et al, 2003; Devoto et al, 2005; Bastien et al. 2008), en otros estudios no se encontraban diferencias significativas (Sforza y Haba-Rubio, 2006; Yang y Lo 2007). El factor principal que diferencia a estos estudios entre sí es que en aquellos cuyos resultados fueron negativos el grupo con insomnio crónico tenía la misma duración objetiva de sueño que el grupo de sujetos control (Sforza y Haba-Rubio, 2006; Yang y Lo, 2007), mientras que en aquellos que mostraban alteraciones en los distintos

componentes ERPs los insomnes dormían objetivamente peor que los controles (Devoto et al. 2003; Devoto et al, 2005; Bastien et al. 2008).

De entre los estudios de neuroimagen revisados ocurre algo similar. Por ejemplo, el estudio que utilizó PET y demostró un mayor metabolismo de la glucosa cerebral en vigilia y durante el sueño no-REM en los insomnes, éstos dormían objetivamente menos, y por tanto tenían un sueño más alterado, que los sujetos control (Nofzinger et al, 2004). Además, en el segundo estudio con PET llevado a cabo por el mismo grupo, las medidas objetivas de sueño (en concreto, el tiempo despierto tras el inicio del sueño) correlacionaban significativamente con el metabolismo relativo del tegmento pontino y de las redes tálamo-corticales (Nofzinger et al, 2006). Por otro lado, en el estudio en que se examinó la volumetría del hipocampo mediante sMRI (Riemann et al, 2007), los 8 sujetos insomnes dormían objetivamente menos que los controles. Finalmente, el estudio que halló una reducción del 30% en los niveles de GABA en sujetos con insomnio crónico también mostró una correlación negativa y significativa en dichos sujetos entre los niveles de GABA y el tiempo despierto después del inicio del sueño medido mediante PSG (Winkelman et al, 2008).

En los estudios que han evaluado el sistema endocrino también se ha observado que el grado de activación fisiológica correlaciona con las medidas objetivas del sueño. En el estudio preliminar de Vgontzas y colaboradores (1998) los niveles de cortisol urinario durante las 24 horas correlacionaban positivamente con el tiempo total de vigilia medido mediante PSG. El estudio controlado que siguió a éste preliminar evaluó los niveles de cortisol y de ACTH durante las 24 horas en adultos jóvenes (Vgontzas et al, 2001). Dentro del grupo de insomnes, el subgrupo con mayor grado de alteración objetiva del sueño (eficiencia de sueño < 70 medida mediante PSG) presentaba mayores niveles de cortisol que el subgrupo con menor grado de alteración objetiva del sueño

(Vgontzas et al, 2001). En un estudio realizado en mujeres con insomnio crónico se encontraron resultados similares; aquellas con un sueño objetivamente alterado mostraron niveles significativamente mayores de cortisol que el grupo control, siendo los niveles de aquellas con queja de insomnio crónico pero sin hallazgos objetivos de tener un sueño alterado (“insomnes subjetivos”) similares a los del grupo control (Shaver, Johnston, Lentz, y Landis, 2002). Finalmente, Rodenbeck y colaboradores (2002) mostraron que en su estudio el área bajo la curva del cortisol correlacionaba significativamente ($r = 0.91$) con la eficiencia de sueño.

De forma conjunta, estos estudios sugieren que los niveles elevados de cortisol (es decir, la hipercortisolemia) están presentes en aquellos insomnes crónicos con duración corta de sueño. De hecho, en el estudio sobre la actividad del sistema de estrés cuyos hallazgos fueron negativos y no presentaba limitaciones metodológicas (Riemann et al, 2002) se puede observar que la duración objetiva de sueño de los insomnes y de los controles es muy similar; por ejemplo, la eficiencia de sueño es de un 88.2% y un 88.6%, respectivamente.

Efectos similares se pueden observar al evaluar los estudios sobre la actividad endocrina del sistema simpático. En el estudio preliminar ya mencionado (Vgontzas et al, 1998), los metabolitos de catecolaminas, DHPG (dihydroxyphenylglycol) y DOPAC (3,4-dihydroxyphenylacetic acid) estaban positivamente correlacionados en los insomnes con el porcentaje de fase 1 del sueño no-REM y con el tiempo despierto después del inicio del sueño, mientras que los niveles de noradrenalina estaban positivamente correlacionados con el porcentaje de fase 1 del sueño no-REM y con el tiempo despierto después del inicio del sueño y negativamente correlacionados con el porcentaje de sueño de ondas lentas. Estos hallazgos fueron más tarde confirmados por un estudio controlado en el que se halló que la eficiencia del sueño estaba

negativamente correlacionada con los niveles de noradrenalina en los pacientes con insomnio pero no en los pacientes con depresión o en los sujetos control (Irwin et al, 2003). Todos estos hallazgos parecen indicar que la actividad del sistema de estrés, medida a través de los niveles de cortisol y catecolaminas, está incrementada en el insomnio crónico con alteraciones objetivas del sueño.

Además, Bonnet y Arand (1995; 1997b) han demostrado que la tasa metabólica durante las 24 horas de los insomnes crónicos con alteraciones objetivas del sueño (“insomnio psicofisiológico”) es mayor que la de los insomnes crónicos sin alteraciones objetivas del sueño (“insomnio paradójico”) que es a su vez mayor que la de los sujetos control. En el caso de los estudios que han utilizado la pupilometría para evaluar la actividad del sistema nervioso simpático, aquel que sí halló diferencias entre los insomnes y los controles basó su diagnóstico en medidas subjetivas y objetivas de la queja de insomnio (Lichstein y Johnson 1994), mientras que aquellos que no demostraron diferencias significativas en el tamaño de las pupilas basaron su diagnóstico únicamente en medidas subjetivas de la queja de insomnio (Lichstein et al, 1992; Lichstein et al, 1994).

En un sentido muy similar, los dos primeros estudios que evaluaron la frecuencia cardíaca nocturna en sujetos con insomnio no encontraron diferencias significativas con los controles (Monroe, 1967; Freedman y Sattler, 1982). Sin embargo, varios estudios posteriores sí demostraron una frecuencia cardíaca nocturna elevada en los sujetos con insomnio crónico (Bonnet y Arand, 1998a; Stepanski et al, 1994). A diferencia de los primeros estudios, en los que los insomnes fueron seleccionados en base a su queja subjetiva exclusivamente, en los dos estudios más recientes los insomnes cumplieron tanto criterios subjetivos como polisomnográficos (es decir, dormían objetivamente peor que los controles). Por tanto, estos estudios sugieren que

los sujetos con insomnio crónico, en especial aquellos con alteraciones objetivas del sueño, presentan una excesiva activación vegetativa, lo cual les situaría en una situación de máximo riesgo para el desarrollo de problemas cardiovasculares.

Basándose en el hallazgo de que el insomnio con duración corta de sueño está fuertemente asociado a una hiperactivación fisiológica (es decir, hipercortisolemia, excesiva actividad catecolaminérgica, frecuencia cardíaca y tasa metabólica aumentada y VFC disminuida), dos estudios recientes han examinado la relación entre el insomnio crónico y el riesgo de hipertensión y de diabetes tipo 2 en la población general utilizando medidas objetivas de la duración de sueño (Vgontzas et al, 2009a; Vgontzas et al, 2009b). Estos estudios han demostrado que el insomnio crónico con duración corta de sueño está asociado con un mayor riesgo de hipertensión y diabetes tipo 2, sugiriendo que las medidas objetivas de la duración de sueño pueden ser un predictor clínicamente útil para evaluar la gravedad biológica del insomnio.

Finalmente, Coates y colaboradores (1983) al examinar la relación entre la hiperactivación cognitiva y el sueño objetivo en insomnes crónicos, indicaron que dicha hiperactivación está más asociada con el grado percibido de dificultad para dormir y con la mala percepción del sueño (es decir, la discrepancia entre la valoración subjetiva del sueño y su registro objetivo) que con las características objetivas del sueño nocturno de los insomnes (p.ej., eficiencia de sueño, porcentaje de fases, número de despertares etc.). En un estudio reciente, Hall y colaboradores (2007) examinaron en 30 sujetos con insomnio crónico la relación entre el grado de estrés percibido y determinados índices fisiológicos de activación durante el sueño no-REM, tales como la potencia del EEG, en determinadas bandas de frecuencia, y del EKG. Este estudio halló que los niveles elevados de estrés percibido se asociaban a una menor potencia delta y una mayor potencia beta en el EEG, y que la frecuencia de conductas de evitación ante

acontecimiento estresantes se relacionaba con una menor potencia del EKG. Sin embargo, la frecuencia de pensamientos intrusivos (activación cognitiva) no correlacionaba significativamente con ningún índice EEG, EKG o PSG, siendo de hecho, las correlaciones positivas (es decir, a mayor frecuencia de pensamientos intrusivos mayor eficiencia de sueño). Cabe resaltar que en este estudio no se disponía de un grupo de sujetos control y que los sujetos con insomnio crónico, seleccionados según criterios clínicos, presentaban un sueño dentro de la normal (p.ej., una eficiencia de sueño del 90%). En resumen, no parece que el grado de activación cognitiva se asocie directamente con el grado de alteración objetiva del sueño, aunque puede que el grado de estrés percibido se asocia con marcadores más específicos de activación cortical.

En conclusión, un análisis detallado de los estudios realizados hasta la fecha revela que el grado de activación fisiológica se asocia con el grado de alteración objetiva del sueño en el insomnio. Es decir, las medidas PSG de la duración de sueño son un indicador del grado de hiperactivación fisiológica en el insomnio crónico.

4.4. Principales modelos fisiopatológicos

El insomnio es probablemente el trastorno del sueño sobre el que más se ha teorizado. Tal vez esto se ha debido a que, para un trastorno que tiene múltiples causas y un curso insidioso y progresivo como el insomnio, es necesario disponer de un marco explicativo que sea lo más comprehensivo posible. En este apartado, se presentan las principales propuestas teóricas que se han formulado para explicar la fisiopatología y etiología del insomnio. Aunque la mayoría de modelos asume que el insomnio es un estado de hiperactivación (es decir, el individuo tiene un nivel de activación que es incompatible con la conciliación o el mantenimiento del sueño) manifestado en varios

niveles (p.ej., fisiológico, emocional, cognitivo, y conductual), cada modelo caracteriza o conceptualiza dicha hiperactivación de forma distinta. Como veremos, pocas propuestas teóricas integran los hallazgos en los distintos niveles a la hora de explicar la fisiopatología del insomnio crónico.

4.4.1. Hipótesis de la internalización

La “hipótesis de la internalización”, formulada por Kales y colaboradores (1976), propone que la internalización de la emoción da lugar a un estado de excesiva activación emocional, que produce una excesiva activación fisiológica antes y durante el sueño, que conduce al insomnio. Una vez que aparece éste, se establece un proceso de condicionamiento que puede contribuir a que el insomnio se haga crónico del siguiente modo: cuando la persona ya tiene la experiencia del insomnio, desarrolla miedo a volver a dormir mal y a sus consecuencias, y por tanto una aprensión al insomnio; a partir de ahí su atención se centra excesivamente en él. El miedo al insomnio se internaliza y, a su vez, va a producir una activación emocional y fisiológica, que pasan a primer plano y agravan la excesiva activación somática preexistente y, en consecuencia, el insomnio de un modo circular y creciente, lo que establece una forma condicionada de insomnio crónico.

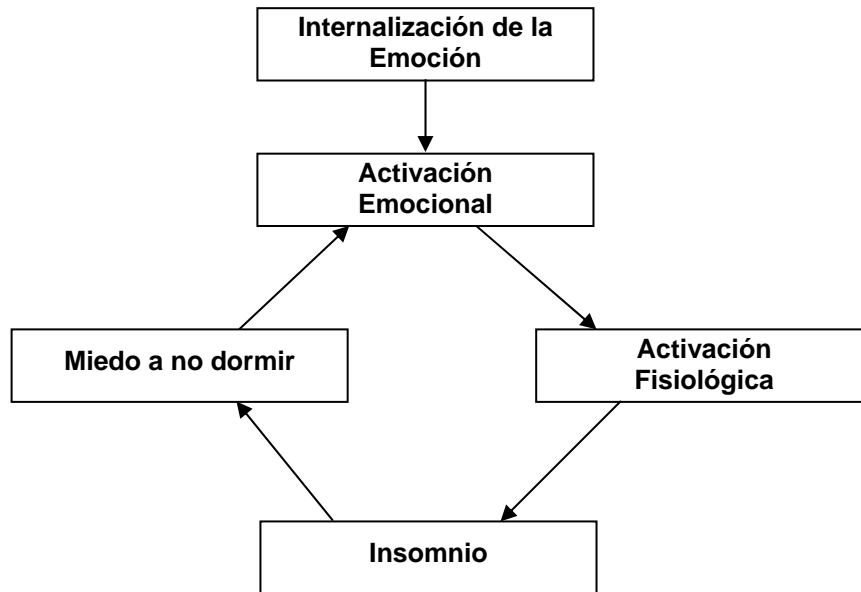


Figura 4.1. Hipótesis de la internalización

4.4.2. Modelo de la hiperactivación

El “modelo de la hiperactivación”, también llamado “modelo fisiológico”, postula que la activación fisiológica antes o durante el período de sueño es incompatible con dormir bien (Bonnet y Arand, 1997a). Como se expuso al inicio de este capítulo, varios estudios han descrito diversos indicadores de excesiva activación del sistema nervioso central, del sistema nervioso vegetativo, del sistema endocrino, del metabolismo y de la conducta en el insomnio. Este conjunto de hallazgos, en realidad, no permiten hablar de un modelo del insomnio crónico aunque se encuentre como tal en manuales especializados (Perlis, Smith, y Pigeon, 2005; ver Figura 4.2), sino más bien de un mecanismo fisiopatológico (Bonnet y Arand, 1997a).

Por otro lado, a día de hoy no se sabe si la hiperactivación fisiológica corresponde a un rasgo, a un estado o a ambos (Bonnet y Arand, 2010; Riemann et al, 2010).

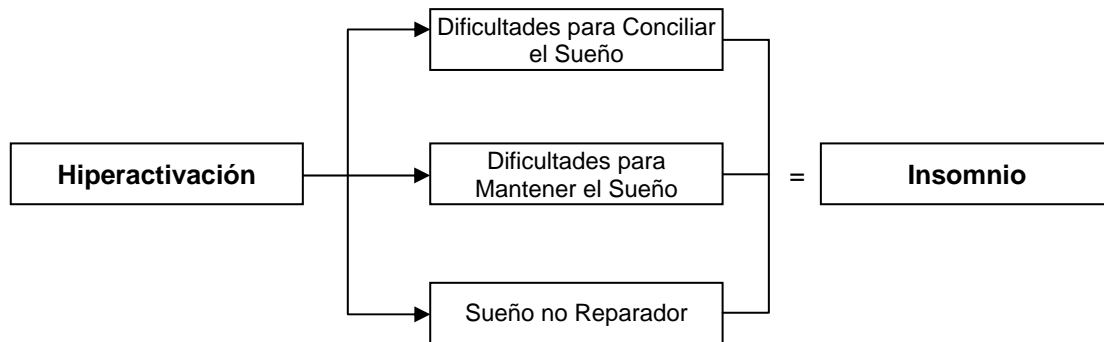


Figura 4.2. Modelo de la hiperactivación fisiológica

4.4.3. Modelo conductual

Un grupo de “modelos conductuales” incluye el de “higiene del sueño” (Kleitman, 1987) y el de “control de estímulos” (Bootzin, 1972). Mientras que el último constituye uno de los fundamentos teóricos del tratamiento conductual del insomnio, el primero no constituye un verdadero modelo por tres razones (1) porque las personas con insomnio crónico no siempre tienen peor higiene del sueño que los que dicen dormir bien (Harvey, 2000), (2) porque los malos hábitos y las conductas incompatibles con el sueño suelen aparecer cuando ya el insomnio tiene una cierta duración (Kales y Kales, 1984; Morin, 1993), y (3) porque el tratamiento del insomnio exclusivamente con medidas de higiene del sueño no produce beneficios clínicamente significativos (Chesson et al, 1999; Stepanski y Wyatt, 2003); cabría entonces hablar más bien de malos hábitos de sueño que contribuyen al insomnio.

El “modelo de control de estímulos” formulado por Bootzin (1972), se basa en que un estímulo suscita respuestas en función de la historia previa de condicionamientos. Si la historia es simple, el estímulo se asocia siempre con un tipo de conducta; si es compleja, aquél puede asociarse con una variedad de respuestas. Así el insomnio se explica por el condicionamiento existente entre las conductas y estímulos temporales y situacionales discriminativos de la conducta de dormir y el hecho de estar en la cama sin dormir.

Probablemente la evidencia más convincente de la validez del modelo conductual sea la eficacia de los tratamientos basados en sus principios. Los tratamientos multicomponente consistentes en la restricción de tiempo en cama y el control de estímulos han demostrado producir cambios clínicamente significativos tras el tratamiento (Murtagh y Greenwood, 1995; Morin et al, 1999) y tener efectos comparables (Smith et al, 2002) e incluso más duraderos (Morin et al, 2006) que los producidos por los tratamientos farmacológicos.

Sin embargo, ninguno de los modelos conductuales aborda la posibilidad de que exista una hiperactivación condicionada. El modelo conductual se centra en el elemento instrumental de la ecuación conductual, es decir, cómo la conducta aumenta el insomnio, sin considerar que el estar despierto en la cama pueda directamente suscitar una respuesta de activación mediante condicionamiento clásico. Esta activación condicionada podría contribuir independientemente a la naturaleza auto-perpetuadora del insomnio, incluso cuando las conductas desadaptativas que se pusieron en marcha al principio dejan de ser operantes.

4.4.4. Modelo cognitivo y cognitivo-conductual

Al igual que el llamado “modelo fisiológico”, el modelo cognitivo sugiere que el insomnio ocurre en asociación con una excesiva activación y que dicha activación y el sueño son mutuamente excluyentes. A diferencia de aquellos que ponen el énfasis en los mecanismos fisiológicos, el principio fundamental de los “modelos cognitivos” es que la activación cognitiva, que se expresa como rumiación y preocupación, podría tanto predisponer al insomnio, precipitar los episodios agudos como perpetuarlo crónicamente. Como factor predisponente los modelos “cognitivo” y “cognitivo-conductual” postulan que las personas con tendencia a preocuparse y rumiar en exceso

son más vulnerables a tener insomnio (Morin, 1993; Harvey, 2000b). Como factor precipitante se postula que cuando se afrontan los acontecimientos estresantes de una forma no adaptativa la preocupación aumenta y perturba el sueño (Stepanski et al, 1994; Gross y Borkovec, 1982; Hall et al, 1996). Como factor perpetuante los modelos sugieren que cuando el insomnio se hace crónico, la preocupación y la rumiación pasa a centrarse en otro tema; la persona comienza a preocuparse fundamentalmente acerca de sus dificultades para dormir y las consecuencias de dormir mal. Este cambio en el contenido de la preocupación se postula como uno de los factores más importantes del insomnio crónico, que iniciaría el círculo vicioso auto-perpetuado donde el insomnio aumenta la preocupación y la preocupación aumenta el insomnio (ver Figura 4.3). Aunque ningún estudio ha demostrado todavía que las personas realmente cambien el contenido de sus preocupaciones en la transición entre el insomnio agudo y el crónico, la experiencia clínica apoya la hipótesis de que la preocupación en el insomnio crónico es habitualmente una “preocupación acerca del sueño”.

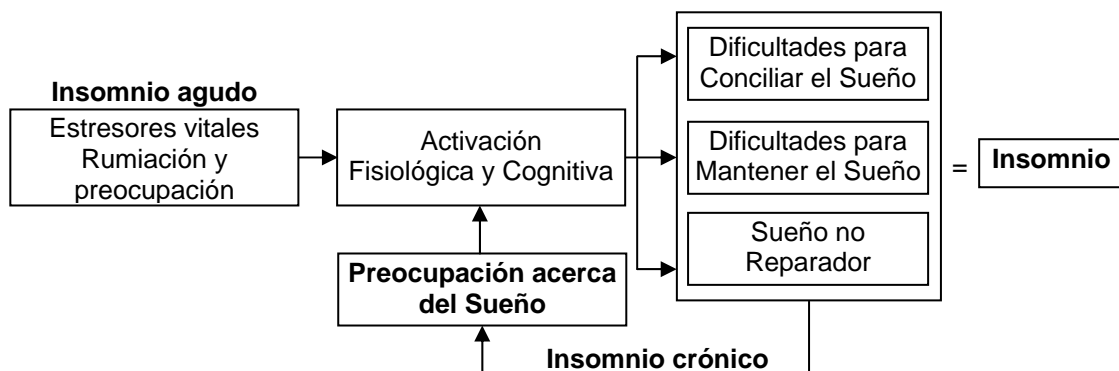


Figura 4.3. Modelo cognitivo general. (Modificado de Perlis et al, 2005)

Morin (1993), al integrar en un programa multicomponente las diferentes técnicas conductuales y cognitivas utilizadas en la práctica clínica psicológica, formuló un modelo del insomnio derivado de las teorías del aprendizaje social (Haynes y

O'Brien, 1990) que denominó “integrador, microanalítico y cognitivo-conductual”. El modelo pretendía proporcionar un marco conceptual útil para el clínico que enfatizase la interrelación entre las distintas variables implicadas en la fisiopatología del insomnio.

Para Morin (1993) la excesiva activación, que se puede manifestar a través de varios canales: verbal (cognitivo-emocional), motor (conductual), y fisiológico (sistema nervioso central y vegetativo), es el mecanismo fisiopatológico fundamental en el insomnio (ver Figura 4.4). Los múltiples estímulos que pueden elevar el nivel de activación interrumpirían la secuencia natural de relajación, somnolencia, e inicio el sueño. Después de varias noches de dormir mal, una persona puede llegar a asociar ciertos estímulos temporales (rutinas a la hora de acostarse) y contextuales (entorno del dormitorio) con el miedo a ser incapaz de dormir. Este modelo pone énfasis en las respuestas que el individuo da ante el insomnio, como la preocupación por el sueño y por sus efectos sobre el funcionamiento diurno, la tensión muscular, o la tendencia a poner más empeño en intentar dormir, lo cual por sí solo aumentaría la ansiedad de actuación. Las secuelas diurnas desencadenarían cogniciones disfuncionales sobre el sueño (Morin, Stone, Trinkle, Mercer, y Remsberg, 1993; Morin, Blais, y Savard, 2002). Así, con el tiempo, se arraiga el sentimiento de indefensión aprendida y los insomnes crónicos llegan a creer que su insomnio es incontrolable, imprevisible, y únicamente atribuible a causas externas, lo que provocará en el individuo una reacción en cadena de malestar emocional, mayor activación cognitiva y problemas posteriores de sueño. A fin de afrontar el insomnio el individuo desarrolla hábitos de sueño inadecuados que pueden aliviar temporalmente la deuda de sueño, pero que a la larga interfieren con el efecto sincronizador de un ritmo de sueño-vigilia regular.

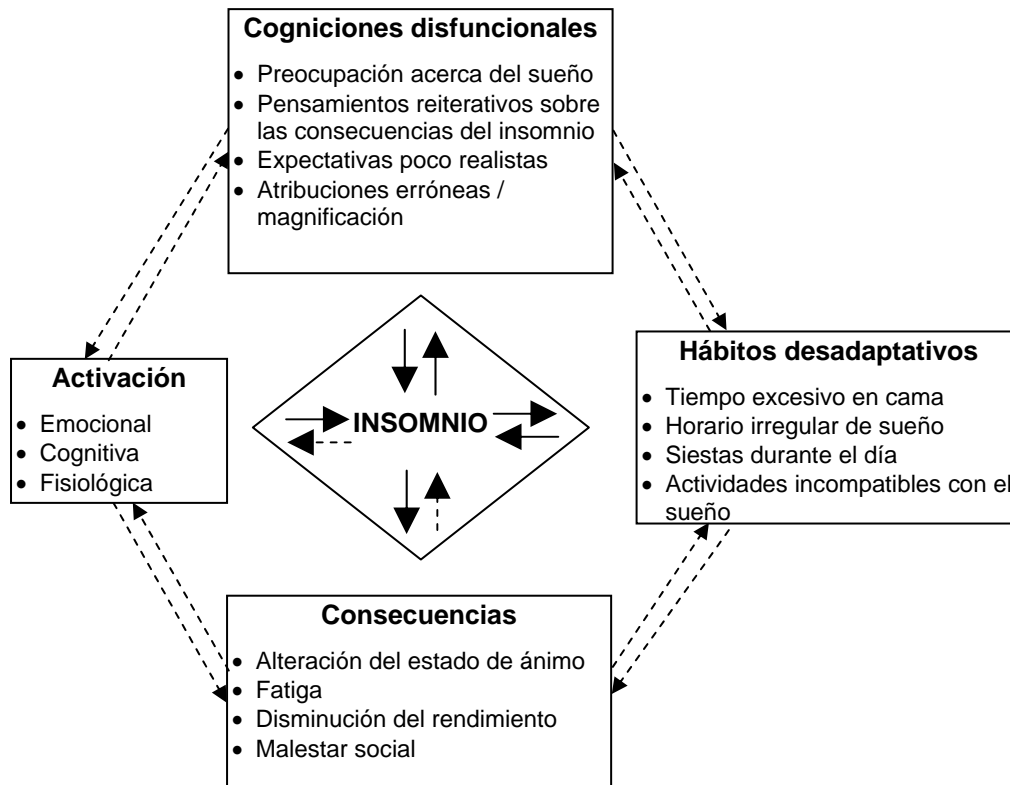


Figura 4.4. Modelo cognitivo-conductual. (Modificado de Morin, 1993)

El “modelo cognitivo” de Harvey (2002) es una propuesta basada en los principios teóricos y prácticos de la terapia cognitiva (Beck, 1976; Clark y Fairburn, 1997; Salkovskis, 1996). Se considera el modelo cognitivo más “puro”, al poner el énfasis en los procesos cognitivos básicos. El modelo propone que la naturaleza auto-perpetuadora del insomnio puede no deberse únicamente a la ocurrencia persistente de la rumiación o la preocupación ni al cambio en el contenido de dicha rumiación (el paso a la “preocupación acerca del sueño” *per se*). En su lugar, ha hipotetizado que la preocupación acerca del sueño puede engranarse con procesos cognitivos y conductuales que median la ocurrencia y la gravedad del insomnio crónico (Harvey, 2002).

En la Figura 4.5 se presenta de forma gráfica la propuesta teórica de Harvey (2002) de forma resumida. El modelo propone que el insomnio agudo aparece en asociación con acontecimientos vitales estresantes, el subcrónico se da por la

preocupación con el sueño, y el crónico se mantiene por la atención selectiva y la monitorización del sueño/insomnio, por la percepción distorsionada de las alteraciones diurnas y por la aparición de conductas de seguridad contraproducentes (Harvey, 2002).

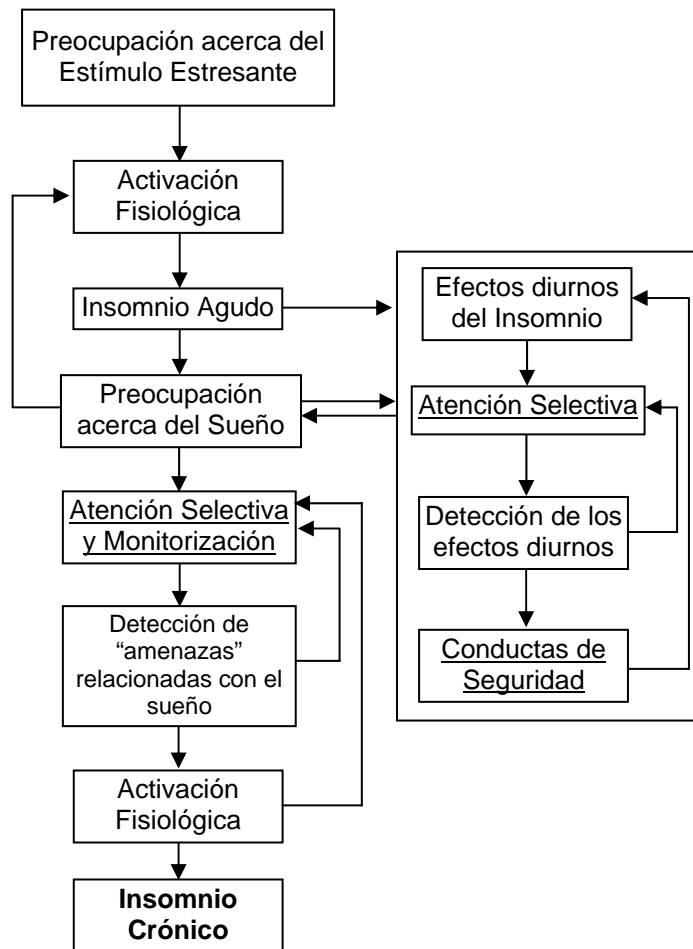


Figura 4.5. Modelo cognitivo. (Modificado de Harvey, 2002)

Según Harvey (2002), la atención selectiva y la monitorización se traducen en una búsqueda automática de estímulos internos y externos que interfieren con el sueño al retroalimentar tanto la activación fisiológica como la cognitiva. Un aumento de la sensibilidad a las consecuencias del insomnio hace que la persona adopte conductas de seguridad, como evitar el trabajo o la actividad social para evitar sentirse sobrecargados. Estas conductas serían contraproducentes ya que aumentarían la preocupación y la activación cognitiva.

4.4.5. Modelo neurocognitivo

Un modelo que se considera una extensión del modelo conductual y contrario al modelo cognitivo “puro” es el llamado “modelo neurocognitivo” (Perlis, Giles, Mendelson, Bootzin, y Wyatt; Perlis, Merica, Smith, y Giles, 2001b). Éste postula que el insomnio agudo se da en asociación con factores cognitivos y conductuales, y que el insomnio crónico es un trastorno del sistema nervioso central que tiene lugar en relación con factores conductuales y de condicionamiento clásico. En la Figura 4.6 se representa de forma gráfica el “modelo neurocognitivo” según lo han propuesto Perlis y colaboradores (2005) en su última versión.

Como opuesto a la perspectiva cognitiva pura, el modelo neurocognitivo sugiere que la rumiación y la preocupación pueden prolongar la vigilia, pero no son responsables de las dificultades para conciliar o mantener el sueño. Es decir, según este modelo los individuos con insomnio crónico no están despiertos porque rumien/se preocupen, sino que rumian/se preocupan porque están despiertos (Perlis et al, 1997; Perlis et al, 2001b).

Como extensión del modelo conductual de Bootzin (1972), la perspectiva neurocognitiva reconoce el papel de los factores conductuales y pretende especificar de forma precisa cómo la excesiva activación interfiere con la conciliación del sueño, con su mantenimiento o con su percepción. Así este modelo considera la activación en términos de tres dimensiones cruzadas (somática, cognitiva y cortical) y se centra en la medida y las consecuencias de la activación cortical condicionada. La excesiva activación cortical, que tiene lugar como resultado del condicionamiento clásico, se expresa por ritmos rápidos en el EEG (14-45 Hz) alrededor del comienzo del sueño y durante el sueño no-REM (Perlis et al, 1997; Perlis et al, 2001b). Dicha activación

cortical excesiva permitiría el procesamiento de cantidades anormales de información y el aumento de formación de memoria a largo plazo, resultando ambos en la alteración del sueño y en la percepción errónea del sueño.

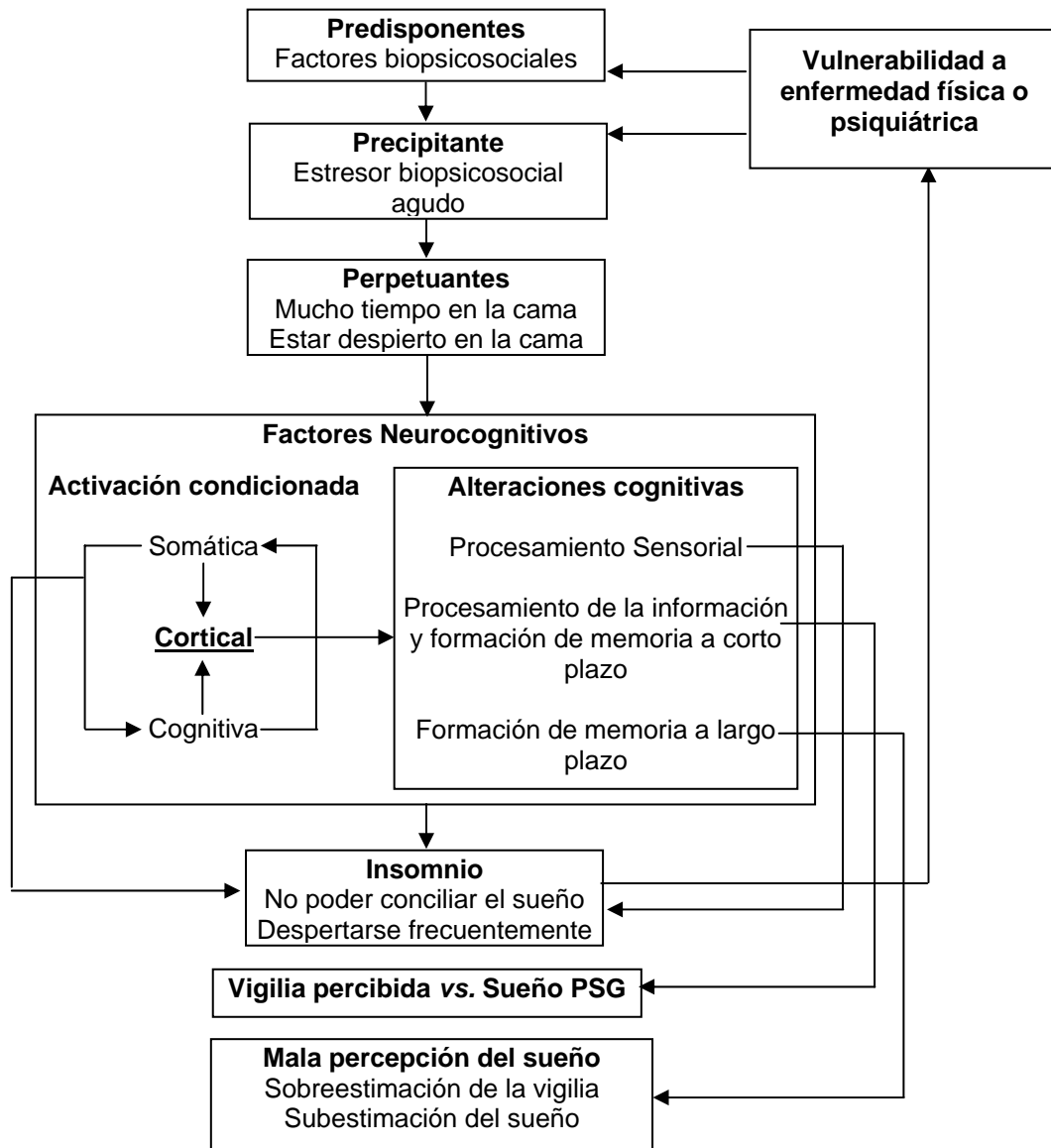


Figura 4.6. Modelo neurocognitivo. (Modificado de Perlis et al, 2001).

El punto fuerte de este modelo es que pretende formular una perspectiva integradora sobre el insomnio en la que tanto los factores conductuales, neuropsicológicos, y neurobiológicos contribuyen a la fisiopatología del insomnio. Sin

embargo, las limitaciones fundamentales del modelo residen en que implica una concepción dualista de la activación cortical y la activación somática (Bastien y Bonnet, 2001) y que no considera la posibilidad de que la activación cortical pueda constituir el sustrato fisiológico de procesos cognitivos como la preocupación, la rumiación o la monitorización (Harvey, 2002).

4.4.6. Modelo de la inhibición

La mayoría de modelos conceptualizan el insomnio como un trastorno de hiperactivación, sea el énfasis puesto en el nivel fisiológico, emocional o cognitivo. Sin embargo, Espie (2002) sugiere que el insomnio está relacionado, al menos al inicio, con un fallo en la inhibición de la vigilia. Este modelo propone que durante las primeras fases del insomnio crónico, las dificultades para iniciar o mantener el sueño ocurren porque existe una alteración en los mecanismos neurobiológicos que normalmente inhiben la vigilia y permiten que el sueño ocurra (Merica y Fortune, 1997; Saper et al, 2001).

El modelo postula que esta disfunción en la inhibición de la vigilia resulta de dos fenómenos cognitivos. En primer lugar, cuando la persona no es capaz de dormir, su atención se ve dirigida por procesamiento automático y el estar atendiendo (procesando demasiada información) no permite el desenganche perceptual y conductual y la iniciación del sueño. En segundo lugar, cuando la persona no es capaz de dormir, pone esfuerzo en intentar dormir, y este esfuerzo, como el incremento en el procesamiento atencional, sirve únicamente para mantener el estado de vigilia. Así, el incremento en el procesamiento atencional y la intencionalidad en dormir provocan que se mantenga la vigilia, lo cual mina lo que sería normalmente un proceso automático y provoca las

condiciones ideales para que se den otros cambios cognitivos y conductuales (p.ej., rumiación, pasar mucho tiempo en cama etcétera).

En resumen, este modelo no postula que el insomnio sea un estado de hiperactivación sino que en el insomnio no se dan los procesos de desactivación propios del paso de la vigilia al sueño. Sin embargo, la mayoría de los estudios han demostrado o interpretado que los hallazgos fisiológicos y psicológicos en el insomnio crónico demuestran un estado de mayor activación más allá del periodo previo al sueño.

Capítulo 5

Etiología del Insomnio Crónico

“Man should forget his anger before he lies down to sleep”

Mahatma Gandhi

5.1. Introducción

Para estudiar la etiología del insomnio se hace aún más necesario distinguir conceptualmente las dificultades de sueño de lo que es el insomnio propiamente dicho. Éste, como hemos visto en el *Capítulo 4*, es la expresión clínica de un estado de hiperactivación que afecta tanto al sueño como a la vigilia. Por tanto, aunque diversos factores pueden producir dificultades de sueño, no en todos los casos se da ese estado de hiperactivación. En función de las diferencias de cifras de prevalencia señaladas en el *Capítulo 2*, según se consideren las dificultades con el sueño o el insomnio definido con criterios operativos, hay que preguntarse qué es lo que hace que un porcentaje relativamente pequeño de sujetos con dificultades de sueño desarrolle insomnio y reconozca que lo padece de forma crónica. La diferencia parece radicar en el modo en que las personas vulnerables al insomnio crónico responden a los acontecimientos estresantes vitales y cotidianos.

5.2. El modelo general de las “3 P”

5.2.1. Orígenes y delimitación conceptual

El conocido como “modelo de las 3 P”, que se atribuye generalmente a Spielman (Spielman, Caruso, y Glovinsky, 1987; Spielman y Glovinsky, 1991), más que un modelo etiológico es un marco conceptual que se basa en la perspectiva clásica de diátesis – estrés (Zubin y Spring, 1977) aplicada al insomnio y que permite explicar los factores implicados en el origen, la aparición y el mantenimiento del insomnio.

Según Spielman (Spielman et al, 1987; Spielman y Glovinsky, 1991), tres tipos de factores actúan en la historia natural del insomnio: (1) los factores que predisponen al insomnio, o factores biológicos, psicológicos o sociales que reducen el umbral necesario para desencadenar el insomnio, (2) los factores que lo precipitan, o circunstancias

situacionales, temporales y conceptuales que rodean el inicio del insomnio, y (3) los factores que lo perpetúan, o las variables que contribuyen al mantenimiento del insomnio a lo largo del tiempo. La Figura 5.1 representa este marco conceptual y cómo el insomnio evoluciona desde un problema situacional a otro crónico cambiando la importancia relativa asumida por cada factor. Un supuesto cardinal de este modelo es que el insomnio puede acabar siendo funcionalmente autónomo de sus causas. Así, de forma independiente a los episodios precipitantes, otras variables mantendrán el problema de sueño.

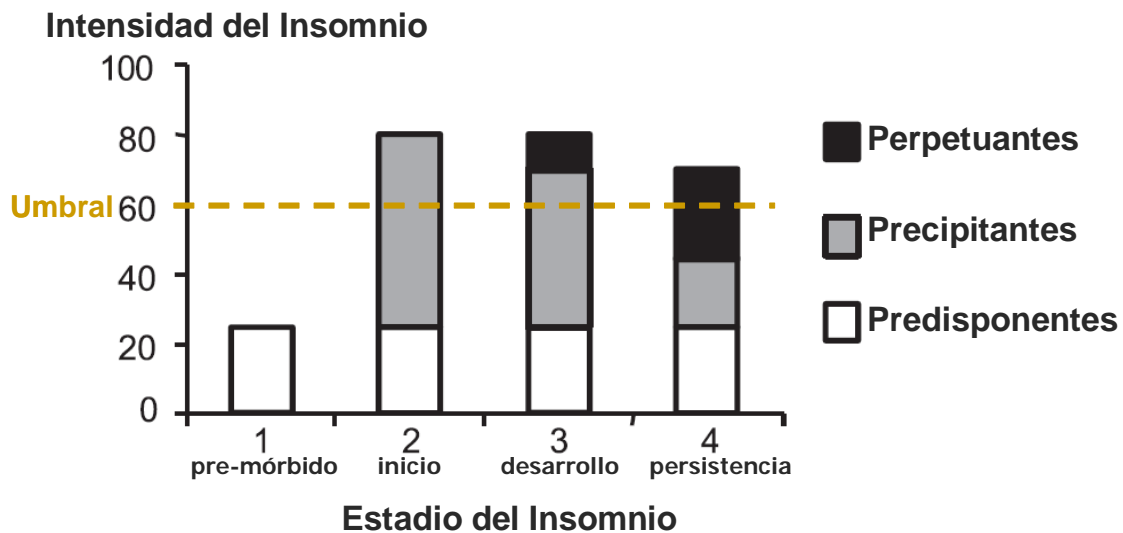


Figura 5.1. Representación gráfica del marco conceptual de las “3 P”

5.2.2. Factores que predisponen al insomnio

Los estudios epidemiológicos han identificado de forma consistente varios factores de riesgo asociados al insomnio: el sexo femenino, la edad, el estado de ánimo deprimido, las enfermedades físicas o mentales, el inicio de la menstruación o la menopausia, o tener una historia previa de quejas de sueño; siendo los tres primeros (el sexo femenino, la edad, y el estado de ánimo deprimido) en especial los factores de riesgo más consistentes (Bixler et al, 2002; Ford y Kamerow, 1989; Johnson et al,

2006b; Klink, Quan, Kaltenborn, y Lebowitz, 1992; LeBlanc et al, 2007; LeBlanc et al, 2009; Morgan y Clarke, 1997; Morgan, 2003; Murata et al, 2007; Su, Huang, y Chou, 2004). Estos factores de riesgo se han conceptualizado en muchas ocasiones como factores de predisposición al insomnio (Spielman y Glovinsky, 1991; Perlis et al, 2005). Sin embargo, aunque los factores de riesgo permiten describir qué variables están empíricamente relacionadas con un trastorno o predecir la probabilidad de experimentarlo, no informan acerca de los mecanismos causales del trastorno (Ingram y Price, 2001). Es decir, los factores de riesgo que se han hallado en estudios poblacionales y clínicos asociados a la presencia de insomnio crónico no permiten hablar de vulnerabilidad en términos absolutos.

Los factores de predisposición, o de vulnerabilidad, pertenecen a los ámbitos biológico, psicológico, y social. Es importante mencionar que hay muy pocos estudios prospectivos acerca de las características premórbidas de las personas con riesgo de desarrollar insomnio crónico. Por lo tanto, la mayor parte de los factores predisponentes que se analizaran a continuación continúan siendo hipotéticos, puesto que se basan la mayoría de ellos en evidencias retrospectivas y correlacionales.

Los factores biológicos podrían incluir desde la propia existencia de una heredabilidad genética del trastorno, la posibilidad de que la hiperactivación (p.ej., tasa metabólica elevada, niveles de cortisol elevados) o la hiperreactividad (una respuesta de sobresalto excesiva o una peor capacidad para recuperarse tras un sobresalto) puedan ser características endógenas estables – rasgos – de los sujetos vulnerables al insomnio (Ingram y Price, 2001) hasta la posibilidad de que determinados factores hormonales asociados al sexo o a la edad estén implicados en la etiología del insomnio.

Una alta proporción de personas con insomnio crónico dice tener al menos un familiar que también sufre de insomnio. Coren y Searleman (1985) encontraron que más

del 75% de una muestra de estudiantes universitarios cuyas madres referían alteraciones del sueño también referían problemas para iniciar o mantener el sueño. En dos estudios más recientes y sistemáticos realizados en muestras de personas con insomnio crónico también se ha hallado evidencia de cierto grado de agregación familiar del insomnio.

Bastien y Morin (2000) examinaron la incidencia de alteraciones del sueño en una muestra de pacientes con insomnio mediante una entrevista en la que el paciente enumeraba el familiar (de primer o segundo grado) afectado por problemas de sueño y el tipo de problema. Así, hallaron que un 35% de los pacientes presentaba una historia familiar de alteraciones del sueño, siendo el insomnio la más frecuente (76%) y la madre el familiar más frecuentemente afectado por él. En un estudio posterior los resultados fueron similares (Dauvilliers et al, 2005), un 73% de pacientes con insomnio primario refería una historia familiar de insomnio, siendo la madre el familiar más frecuentemente afectado.

En ambos estudios se observó una relación más fuerte entre el grado de agregación familiar y la presencia de insomnio crónico en aquellos sujetos en los que el insomnio se había iniciado a una edad más temprana (Bastien y Morin 2000; Dauvilliers et al, 2005). En un estudio realizado en una amplia muestra de la población general se hallaron resultados similares, un 35% de la muestra refirió que al menos un familiar de primer grado tenía o había tenido insomnio, siendo la madre (20%) el familiar más frecuentemente afectado (Beaulieu-Bonneau, LeBlanc, Mérette, Dauvilliers, y Morin, 2007).

Desde una perspectiva distinta, un estudio reciente ha demostrado que en hermanos biológicos sin insomnio también existe cierto grado de agregación familiar en una medida subjetiva de vulnerabilidad al insomnio transitorio, es decir, en la tendencia

a tener alteraciones del sueño ante acontecimientos estresantes (Drake, Scofield, y Roth, 2007).

Aunque estos estudios sugieren que el insomnio se transmite en las familias, no es posible saber si esta agregación familiar es reflejo de una predisposición genética o de un fenómeno de aprendizaje social (es decir, que los malos hábitos de sueño se aprendan mediante modelado). Los estudios realizados en gemelos han permitido apoyar la hipótesis de que existe cierta heredabilidad genética para las dificultades de sueño y el insomnio (Heath, Kendler, Eaves, y Martin, 1990; McCarren, Goldberg, Ramakrishnan, y Fabsitz, 1994). El estudio más reciente realizado en gemelos monocigóticos ha demostrado que más del 50% de la varianza en el riesgo de tener insomnio puede atribuirse a componentes genéticos (Watson, Goldberg, Arguelles, y Buchwald, 2006).

Pero, por otro lado, es posible que la heredabilidad del insomnio se dé en el ámbito del temperamento, por ejemplo en la evitación del daño (de Saint Hilaire, Straub, y Pelissolo, 2005), y, por tanto, en la facilidad para mostrar una excesiva activación emocional en situaciones de estrés (Vela-Bueno, 1996).

Algunos estudios parecen demostrar que existe un rasgo biológico relacionado con la alteración o reactividad del sueño ante el estrés. Bonnet y Arand (2003) han mostrado que las personas con una baja eficiencia de sueño en la primera noche de registro en el laboratorio presentan de forma consistente alteraciones del sueño en respuesta a un estresor circadiano (adelantar la fase del sueño) o en respuesta a altas dosis de cafeína. Estos datos apoyarían la existencia de un rasgo estable consistente en la alteración fisiológica del sueño en respuesta a estresores cotidianos.

Drake, Richardson, Roehrs, Scofield, y Roth (2004) han elaborado una medida subjetiva de vulnerabilidad al insomnio ante situaciones estresantes y han mostrado que

es capaz de predecir el grado de alteración fisiológica del sueño (medida mediante PSG) ante una primera noche en el laboratorio (Drake et al, 2004) o tras la administración de cafeína (Drake, Jefferson, Roehrs, y Roth, 2006). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el desarrollo de insomnio crónico. De todas formas, el hallazgo de que en estos estudios (Bonnet y Arand 2003; Drake et al, 2004; Drake et al, 2006) sólo un grupo específico de “buenos durmientes” presentaban un riesgo mayor de tener alteraciones objetivas del sueño apoyaría la posibilidad de que exista un sustrato biológico de un sistema de respuesta (al estrés) específico del sueño, que podría identificar a aquellas personas con riesgo de desarrollar insomnio crónico.

De hecho, los estudios poblacionales han demostrado que una historia previa de insomnio transitorio suele ser un factor de riesgo para el insomnio crónico (Klink et al, 1992; LeBlanc et al, 2007; LeBlanc et al, 2009). Sin embargo, ninguno de estos estudios ha examinado el posible papel mediador de los factores psicológicos entre el acontecimiento estresante y la reactividad biológica del sueño.

Otro factor de riesgo que se ha encontrado en la literatura y que está ligado a los rasgos biológicos del sujeto es el referido a la preferencia circadiana o cronotipo. Spielman y Glovinsky (1991) sugirieron que las personas con un cronotipo extremo o rígido, ya sea éste vespertino o matutino, presentarían una mayor predisposición a desarrollar insomnio. Hasta la fecha ningún estudio ha investigado de forma longitudinal si los sujetos con una preferencia circadiana rígida vespertina o matutina presentan una mayor incidencia de insomnio a largo plazo. Sin embargo, varios estudios han encontrado una relación significativa y fuerte entre el cronotipo vespertino y el insomnio y las dificultades de sueño tanto en pacientes con insomnio crónico (Ong, Huang, Kuo y Manber, 2007) como en sujetos jóvenes de la población general (Fernández-Mendoza et al, 2009b; Fernández-Mendoza et al, 2010b).

El insomnio es dos veces más común en mujeres que en hombres, y, por lo tanto, el sexo femenino es un factor de riesgo para el insomnio. Los factores relacionados con la edad también pueden aumentar esta vulnerabilidad. Por ello, es posible que los cambios hormonales que se producen en la mediana edad y en la menopausia puedan ser factores de vulnerabilidad al insomnio.

Un estudio reciente que investigó el sueño objetivo asociado con la menopausia y la tratamiento hormonal de sustitución (THS) en una amplia muestra de la población general, halló que el sueño objetivo, medido mediante PSG, de las mujeres postmenopáusicas sin THS era peor que el de los hombres de su misma edad y el de las mujeres postmenopáusicas con THS (Bixler et al, 2009).

Específicamente, la menopausia parece tener un efecto negativo sobre la latencia de sueño y el sueño de ondas lentas, es decir, las mujeres postmenopáusicas sin THS presentaban una mayor latencia de sueño y menos sueño de ondas lentas que las mujeres con THS y que los hombres. La latencia de sueño no era significativamente diferente entre las mujeres premenopáusicas y los hombres ni entre las mujeres menopáusicas con TH y los hombres.

Sin embargo, las mujeres postmenopáusicas sin THS presentaban una mayor latencia de sueño que los hombres y que las mujeres con THS. Además, las mujeres postmenopáusicas con THS presentaban más sueño de ondas lentas que aquellos sin THS.

Estos hallazgos objetivos son consistentes con la queja de insomnio en algunas mujeres postmenopáusicas así como con el efecto sintomático que refieren aquellas en tratamiento con THS (Hays et al, 2003; Kravitz et al, 2003; Kuh, Wadsworth, y Hardy, 1997; Matthews et al, 1990; Scharf, McDannold, Stover, Zaretsky, y Berkowitz, 1997; Schiff, Regestein, Tulchinsky, y Ryan, 1979; Thomson y Oswald, 1977; Young,

Rabago, Zgierska, Austin, y Laurel, 2003;). Los resultados de este estudio son también consistentes con los hallazgos de un estudio epidemiológico pionero en el que se demostró un mayor incremento en la prevalencia del insomnio en las mujeres de mediana edad que en los hombres de la misma edad, una diferencia que no se explicaba por cambios en la prevalencia de trastornos psicopatológicos como la ansiedad o la depresión (Lugaresi, Cirignotta, Zucconi, Mondini, y Coccagna, 1983).

La prevalencia del insomnio aumenta durante la mediana edad y la edad avanzada. Mientras que aproximadamente un 20% de adultos jóvenes de la población general refiere dificultades para conciliar o mantener el sueño, casi un 40% de adultos de mediana edad refieren dichas dificultades (Bixler et al, 1979).

Algunos investigadores han asumido que este aumento en la prevalencia del insomnio se debe al incremento que también se produce a esta edad en la prevalencia de trastornos psiquiátricos y médicos comórbidos (Taylor et al, 2007). Recientemente algunos estudios han sugerido que los factores biológicos, como los cambios en el sueño asociados a la edad, pueden también incrementar la vulnerabilidad al insomnio.

Con el objetivo de examinar si la edad está asociada con un incremento en la sensibilidad a los efectos negativos que tiene la activación del eje HHS sobre el sueño, un estudio examinó el efecto de la administración exógena de CRH, una hormona activante/alertante, en hombres jóvenes y de mediana edad. Aunque tanto los adultos jóvenes como los de mediana edad respondieron con elevaciones similares de ACTH y cortisol, la cantidad de vigilia durante el sueño aumentó de forma significativa únicamente en los hombres de media edad; siendo este incremento en la cantidad de vigilia mayor durante la primera mitad de la noche (Vgontzas et al, 2001b). Además, la administración de CRH causó una reducción significativa en el sueño de ondas lentas (fases 3 y 4 del sueño no-REM) únicamente en los hombres de mediana edad.

Estos hallazgos sugerían que los hombres de mediana edad eran más vulnerables a los efectos alertantes/activantes del CRH que los hombres jóvenes. Por tanto, el incremento en la prevalencia del insomnio en la mediana edad podría ser el resultado del deterioro de los mecanismos del sueño asociado con un incremento en la sensibilidad a las hormonas del estrés que producen activación/alerta, como el CRH y el cortisol, más que por ejemplo a un aumento en el número de acontecimientos estresantes durante este periodo (Vgontzas et al, 2001b).

Esto implicaría que un adulto de mediana edad en comparación a un adulto joven tiene una mayor riesgo de desarrollar insomnio cuando se le presentan estresores equivalentes (Vgontzas et al, 2001b). Desde una perspectiva psicológica y complementaria a esta idea, un estudio reciente ha mostrado que los adultos de mediana edad presentan una menor vulnerabilidad psicológica al insomnio transitorio que los adultos jóvenes (Fernández-Mendoza et al, 2010a).

Los factores de predisposición psicológicos que típicamente se han planteado son determinados rasgos de personalidad, la preocupación o la tendencia a rumiar, y la inhibición emocional. Además también se ha considerado la posibilidad de que exista una dimensión global referida a la hiperactivación cognitivo-emocional entendida como un rasgo.

El perfil de personalidad de los insomnes se ha caracterizado como “obsesivo, depresivo, aprensivo, hipervigilante, rumiativo, internalizador, y propenso a la ansiedad” (Kales y Kales, 1984). Kales y colaboradores (1976) propusieron que el rasgo psicológico principal de los insomnes es la tendencia a internalizar las emociones y a canalizarlas en forma de activación fisiológica. En principio, la tendencia a rumiar o preocuparse representaría un factor de predisposición en el insomnio ya que las personas que tienden a rumiar es más probable que reaccionen con mayor activación

ante los acontecimientos estresantes y que por tanto tengan más dificultades de sueño de forma aguda (Morin, 1993).

Desde una perspectiva psicofisiológica, Coren (1988) propuso el constructo de *arousabilidad* aplicado al insomnio para conceptualizar la activación neurovegetativa como una predisposición relativamente estable que se manifiesta no solamente en la fase prodrómica sino también como un rasgo que se puede expresar como una hiperactivación cognitivo-emocional (Coren y Mah, 1993). Sin embargo, aunque el papel de la hiperactivación cognitivo-emocional en la fisiopatología del insomnio está relativamente claro (como se ha expuesto en el *Capítulo 4*), no está tan claro si se trata de un rasgo o de un estado.

La falta de estudios longitudinales imposibilita la suposición de que la hiperactivación cognitivo-emocional preceda al inicio del insomnio ya que un sueño crónicamente alterado también puede provocar una excesiva activación (Bonnet y Arand, 2010). En el mismo sentido, algunos autores han criticado que se interpreten los perfiles de personalidad (p.ej., MMPI) como indicativos de los factores psicológicos causales del insomnio y no como indicadores de las secuelas psicológicas del trastorno (Kloss, 2003).

Hasta la fecha tan sólo dos estudios, con metodologías totalmente distintas, han podido aislar el efecto del insomnio sobre las medidas psicológicas o de personalidad. En un estudio transversal, Fernández-Mendoza et al (2010a) utilizaron una medida subjetiva de vulnerabilidad al insomnio transitorio en dos muestras de “buenos durmientes” jóvenes y de mediana edad y hallaron que la *arousabilidad*, el neuroticismo, la rumiación, la activación cognitiva antes del sueño, y el afrontamiento centrado en la emoción se asociaban de forma significativa con la vulnerabilidad al insomnio. Además, este estudio mostró que aquellos individuos con alta vulnerabilidad

al insomnio (de acuerdo al punto de corte estandarizado) no presentaban menores puntuaciones que los insomnes crónicos en las variables psicológicas estudiadas. Los autores sugirieron que el afrontamiento centrado en la emoción y la hiperactivación cognitivo-emocional parecen ser factores de predisposición para el desarrollo del insomnio (Fernández-Mendoza et al, 2010a).

El único estudio que ha evaluado de forma longitudinal el perfil psicológico premórbido de una muestra de “buenos durmientes” que desarrollaron insomnio crónico a los 12 meses, mostró que éste se caracterizaba por una alta afectividad negativa (síntomas de ansiedad y depresión), una baja extraversión, y una alta *arousabilidad* (LeBlanc et al, 2009). Además el estudio de LeBlanc y colaboradores (2009) también mostró que la aparición del insomnio crónico en el intervalo de un año podía ser explicado por referir un episodio previo de insomnio, una historia familiar de insomnio, y una alta *arousabilidad*.

En línea con esta idea se ha planteado que la reactividad al estrés sería otra importante variable implicada en el insomnio. La frecuencia y la intensidad de los estresores diurnos parecen estar relacionadas con la dificultad para iniciar y mantener (Healey et al, 1981; Morin, Rodrigue, y Ivers, 2003) el sueño y esta relación estaría parcialmente mediada por el nivel de activación a la hora de acostarse (Morin et al, 2003). Los sujetos que permanecen más activados cognitivamente en el periodo previo al sueño, después de estar expuestos a una situación estresante, experimentarían más dificultades para dormir que aquellos que son capaces de controlar su activación previa al sueño (Morin et al, 2003).

Puede que los insomnes sean más reactivos emocionalmente a los estresores y que les lleve más tiempo restablecerse después de ser expuestos a ellos (Waters, Adams, Binks, y Varnado, 1993). Sus estrategias de afrontamiento también pueden ser

deficientes, ya que tienden a internalizar conflictos y tener pensamientos reiterativos sobre lo que deberían haber hecho o dicho en una situación determinada (Kales y Kales, 1984). Por el contrario, las personas que se enfrentan de un modo más adaptativo a los acontecimientos estresantes cotidianos, por ejemplo, centrándose más en las demandas del problema que en las emociones suscitadas por él, se acuestan con un menor nivel de activación cognitiva (Morin et al, 2003).

Estas observaciones sugieren que los insomnes podrían ser hipersensibles y responder desmesuradamente a estímulos que otros consideran de mínima intensidad, es decir que se caracterizarían por una alta *arousabilidad* (Coren, 1988). También, como hemos visto antes, algunos estudios parecen demostrar que podría existir un rasgo biológico de reactividad del sueño ante el estrés (Bonnet y Arand, 2003; Drake et al, 2004; Drake et al, 2006), que se podría transmitir genéticamente (Drake et al, 2007).

Un estudio reciente realizado en la población general ha demostrado que los individuos que refieren tener algún familiar de primer grado con insomnio presentan altas puntuaciones en *arousabilidad* (Beaulieu-Bonneau et al, 2007). Sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha examinado esta posibilidad de forma sistemática y se desconoce si existe un rasgo biológico de reactividad del sueño ante el estrés o si bien esta reactividad está mediada por un rasgo psicológico como la *arousabilidad*.

La mayoría de trastornos psicopatológicos, especialmente los afectivos y de ansiedad, representan un factor de riesgo para el insomnio. Por otro lado, el insomnio es un factor de riesgo para determinadas formas de psicopatología, en especial, los trastornos de ansiedad y la depresión. Además, la hiperactivación fisiológica y cognitivo-emocional está implicada en varias formas de psicopatología, lo que puede ser un elemento común entre estos trastornos y no una característica exclusiva del insomnio. Por ejemplo, la rumiación y la disfunción del eje HHS (p.ej.,

hipercortisolemia) son característicos en la depresión y se han conceptualizado también como factores de vulnerabilidad (Ingram y Price, 2001). Sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha estudiado el posible papel causal o mediador de la hiperactivación, sea fisiológica o psicológica, en la vulnerabilidad a la psicopatología en el insomnio.

Finalmente, los factores sociales han sido muy poco estudiados tanto desde el punto vista empírico como teórico. Entre ellos se ha sugerido que se incluirían el hecho de tener un horario de sueño incompatible con la pareja de cama o una presión social hacia un horario de sueño no deseado (p.ej., la crianza de un niño), entre otros (Spielman y Glovinsky, 1991). Por otro lado, pese a que existe evidencia acerca del papel de los cambios hormonales en el insomnio (Vgontzas et al, 2001b; Bixler et al, 2009), estos estudios no explican totalmente porqué la prevalencia del insomnio es mayor en las mujeres incluso antes de que éstas comiencen la menopausia. Por ello, se ha sugerido que factores sociales relacionados con los roles de género impuestos socialmente a la mujer y que implicarían un mayor nivel de estrés percibido podrían explicar la mayor presencia de insomnio en las mujeres (Zhang y Wing, 2006).

5.2.3. Factores que precipitan el insomnio

Los acontecimientos vitales estresantes son el factor precipitante más habitual del insomnio. Cerca del 74% de los insomnes recuerdan experiencias vitales estresantes específicas asociadas con el inicio de su insomnio, que ocurren más frecuentemente durante el año en que se inicia el problema del sueño que en el año previo o que en los siguientes (Healey et al, 1981). Las pérdidas personales, como una separación, el divorcio o la muerte de un ser querido son las que más frecuentemente se asocian con el inicio del insomnio (Healey et al, 1981; Bastien, Vallières, y Morin, 2004). Los estresores relacionados con la familia o el trabajo parecen llevar de manera natural al insomnio

(Healey et al, 1981; Bastien et al, 2004; Nakata et al, 2004). Los estresores relacionados con haber padecido una enfermedad, una hospitalización o la menopausia también son identificados como causa frecuente de dificultades de sueño por los insomnes (Healey et al, 1981; Bastien et al., 2004). Finalmente, el estrés crónico en el trabajo (Nakata et al., 2004; Rodríguez-Muñoz et al, 2008; Vela-Bueno et al, 2008b) o los largos conflictos familiares (Bastien et al., 2004) pueden no sólo desencadenar problemas de sueño, sino también exacerbarlos.

5.2.4. Factores que perpetúan el insomnio

Cuando el sueño alterado persiste mucho después de que hayan cambiado las circunstancias que lo causaron se debe prestar atención a las condiciones perpetuadas (Spielman y Glovinsky, 1991). Aunque los acontecimientos que lo instigaron puedan ser de naturaleza crónica, los factores más relevantes que mantienen el insomnio consisten en conductas y cogniciones disfuncionales sobre la falta de sueño y su impacto sobre la vida de la persona que son la base del miedo a no dormir (Kales y Kales, 1984; Morin, 1993).

La gran variedad de patrones de conducta incorrectos (p.ej., hábitos previos al sueño incorrectos, uso a demanda de hipnóticos), o para compensar la falta percibida de sueño (p.ej., pasar un tiempo excesivo en la cama sin dormir, tener un horario irregular, intentar echar la siesta en la cama, irse a la cama en la zona prohibida del sueño vespertina) pueden combinarse con cogniciones disfuncionales con una alta carga emocional (p.ej., preocupación sobre la falta de sueño, rumiación sobre las alteraciones diurnas, ansiedad de actuación, miedo a perder el control del sueño), y con otros factores (p.ej., ciertos beneficios secundarios derivados de “ser insomne”), en la perpetuación de un problema que de otra manera hubiera sido únicamente temporal.

Como veremos más adelante el condicionamiento clásico y el miedo a no dormir son mecanismos claves en la perpetuación del insomnio crónico para prácticamente todas las propuestas teóricas.

5.3. Insomnio primario, secundario y comórbido

La distinción “insomnio primario” vs. “insomnio secundario”, adoptado por clasificaciones diagnósticas como el DSM (American Psychiatric Association, 2000), ha presentado serias limitaciones que se refieren a la propia forma de categorizar los trastornos (Vela-Bueno, Fernández-Mendoza, y Olavarrieta-Bernardino, 2009).

Una persona puede consultar por una queja principal de insomnio y atribuir el resto de sus características clínicas (p.ej., la fatiga diurna o el estado de ánimo irritable) al insomnio. Si no hay un factor etiológico principal fácilmente identificable, el clínico puede considerar que el insomnio es “primario”. En cambio, cuando se hace una historia detallada, puede que se identifique un antecedente de depresión y/o ansiedad en cuyo contexto hizo aparición el insomnio. Éste, en supuestos como el descrito, puede quedar como síntoma residual o como manifestación de una vulnerabilidad (rasgo) que pudo preceder a la aparición de la depresión y que persiste (Vela-Bueno et al, 2009).

De hecho, en estudios multicéntricos de campo previos a la publicación del DSM-IV se identificó al menos un trastorno psicopatológico en un alto porcentaje de personas con “insomnio primario” (Buysse et al, 1994a; Buysse et al, 1994b). En conjunto puede decirse que esta categoría es poco sólida y poco útil (Vela-Bueno et al, 2009).

En cuanto al llamado “insomnio secundario”, conviene precisar que una cosa es que en un cuadro clínico determinado el sueño nocturno esté alterado y otra que exista una auténtica hiperactivación que afecte tanto al sueño nocturno como al

funcionamiento diurno (p.ej., fatiga). El abandono de las nomenclaturas “primario” vs. “secundario” ha quedado reflejado en las conclusiones de la conferencia sobre el estado de la cuestión del insomnio realizado por los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos de América (National Institutes of Health, 2005). En ella se ha recomendado insistentemente abandonar el término “insomnio secundario” en favor de “insomnio comórbido” bajo la consideración de que el insomnio puede existir como trastorno independiente en presencia de otros trastornos o enfermedades (McRae y Lichstein, 2001; Stepanski y Rybarczyk, 2006), siendo desde un punto de vista clínico, prácticamente imposible poder determinar si efectivamente el otro trastorno está causalmente relacionado con el insomnio crónico (McRae y Lichstein, 2001; Lichstein, 2006).

Esta perspectiva ha tenido también influencia sobre los grupos de consenso del DSM y, según parece, se ha propuesto abandonar el término “insomnio primario” en favor del de “trastorno de insomnio” así como el de “insomnio secundario” en favor de “insomnio comórbido” para el DSM-V (Reynolds y Redline, 2010).

Finalmente, cabe mencionar que algunos autores han querido demostrar con evidencias poco sólidas que otros trastornos “primarios” del sueño, como la apnea del sueño o los movimientos periódicos de las piernas, serían la causa de muchos casos de insomnio. Específicamente, ya hace más de 30 años se sugirió que la apnea del sueño causaría entre un 10 y un 20% de todos los casos clínicos de insomnio (Guilleminault, Eldridge, y Dement, 1973; Coleman et al, 1982) y que los movimientos periódicos de las piernas por su parte causarían entre un 10 un 25% de los casos (Guilleminault, Raynal, Weitzman, y Dement, 1975; Coleman et al, 1982).

Todos estos estudios iniciales se caracterizaron por no incluir grupos control y los estudios más recientes, por su parte, se han caracterizado por utilizar definiciones de

insomnio basadas exclusivamente en la presencia de dificultades nocturnas (Krakow et al, 2001a; Krakow et al, 2001b; Chung, 2003; Chung, 2005), presentando las graves limitaciones conceptuales ya comentadas en el *Capítulo 2*.

Los estudios que han utilizado muestras de sujetos relativamente grandes, que han incluido un grupo control y que han definido el insomnio en base a criterios específicos y no en base a las dificultades de sueño, han demostrado que ni la apnea del sueño ni los movimientos periódicos de las piernas son más prevalentes en los insomnes que en los controles (Buysse et al, 1994a; Hagen, Patel, y McCall, 2009; Kales et al, 1982; Vgontzas et al, 1995). Por tanto, los trastornos del sueño no parecen ser factores causales del insomnio crónico.

5.4. Principales modelos etiológicos propuestos

A continuación se presenta de forma resumida cómo las distintas propuestas teóricas acerca del insomnio crónico que hemos presentado ya en el *Capítulo 4* han conceptualizado su etiología. Como veremos la mayoría de los modelos no han realizado propuestas claras acerca de la etiología del insomnio. Aunque la mayoría de ellos asume la interacción entre factores predisponentes y precipitantes en el origen del insomnio, cada propuesta difiere en cuáles son estos factores y qué papel juegan en causar la activación excesiva.

5.4.1. La hipótesis de la internalización

Tras formular la hipótesis de la internalización (Kales et al, 1976), basada en hallazgos psicométricos, y realizar estudios que demostraban el papel de los acontecimientos vitales estresantes en el inicio del insomnio (Healey et al, 1981), Kales y Kales (1984) plantearon que “los acontecimientos vitales estresantes, mediados por

determinados factores emocionales predisponentes y mecanismos de afrontamiento inadecuados, están implicados en la aparición del insomnio crónico” (pp. 111). Así este modelo sitúa a la interacción entre los acontecimientos estresantes y los factores psicológicos –rasgos de personalidad y mecanismos de afrontamiento del estrés– (Kales et al, 1976; Kales et al, 1983), como la causa principal del insomnio.

Según esta hipótesis, los insomnes se caracterizan por ser “neuróticos, depresivos, aprehensivos, ansiosos, rumiativos, internalizadores, e incapaces de expresar la ira adecuadamente” (Kales et al, 1976; Kales et al, 1983). Es decir, la internalización de la emoción es el mecanismo mediante el cual los sujetos vulnerables al insomnio afrontan los acontecimientos estresantes y el responsable de la activación emocional y fisiológica incompatible con el sueño.

5.4.2. El modelo de la hiperactivación

Los hallazgos mediante distintos índices de hiperactivación fisiológica en el insomnio han permitido formular un mecanismo fisiopatológico del trastorno que implicaría que el insomnio más que un trastorno del sueño nocturno es un trastorno por una excesiva activación central que se manifiesta durante las 24 horas (Bonnet y Arand, 1997).

Sin embargo, todavía se desconoce si la hiperactivación fisiológica puede ser tanto un *estado* como un *rasgo* (Bonnet y Arand, 2010; Riemann et al, 2010). Es decir, no está claro si la hiperactivación fisiológica es un mecanismo predisponente implicado en la etiología del insomnio. Algunos investigadores han especulado que cabría la posibilidad de que los individuos con insomnio presenten un alta reactividad fisiológica que se cronificaría en el insomnio persistente (Bonnet y Arand, 2010).

5.4.3. El modelo conductual

Si bien el “modelo conductual”, como el de control de estímulos, ha permitido explicar el mantenimiento del insomnio crónico basándose fundamental en el condicionamiento clásico e instrumental, no ha realizado una propuesta clara acerca de la etiología del insomnio (Bootzin, 1972). En este modelo el insomnio ocasional es un acontecimiento habitual y cotidiano y son las conductas del individuo las que causan el insomnio; así éste es resultado de cómo el individuo se comporta en relación con el sueño (p.e., permanecer mucho tiempo en la cama sin dormir).

5.4.4. El modelo cognitivo y cognitivo-conductual

Los modelos “cognitivo” (Harvey, 2002) y “cognitivo-conductual” (Morin, 1993) adoptan el marco conceptual de las “3 P” (Spielman y Glovinsky, 1991) para explicar la etiología del insomnio. Ambos consideran que la exposición a acontecimientos vitales estresantes en individuos vulnerables produce una activación fisiológica que altera el sueño de forma aguda. Sin embargo, ambos modelos postulan que la activación cognitiva (p.ej., la tendencia a la preocupación) media la relación causal entre los acontecimientos estresantes y la activación fisiológica.

En especial, el cambio en el contenido de la preocupación a una preocupación acerca del sueño *per se* es el factor causal proximal que desencadena los otros procesos cognitivos y conductuales y la mayor activación fisiológica que alteraría el sueño de forma crónica. Por ejemplo, la persona que duerme mal durante varias noches, pero continúa con su rutina diaria sin preocuparse por ello, es poco probable que desarrolle insomnio crónico.

Por el contrario, una persona que después de algunas noches de sueño alterado empiece a preocuparse excesivamente por no poder dormir y por sus consecuencias

negativas en el funcionamiento diurno, tiene muchas probabilidades de entrar en un círculo vicioso de insomnio, mayor activación fisiológica, emocional y cognitiva, y más alteraciones del sueño.

5.4.5. El modelo neurocognitivo

El “modelo neurocognitivo” (Perlis et al, 1997, 2001), al igual que los anteriores, pretende ajustarse al marco conceptual de las “3 P” (Spielman y Glovinsky, 1991), pero difiere en el papel central que le da a la activación cortical. En este modelo también la aparición de acontecimientos estresantes en sujetos vulnerables al insomnio juega un papel importante en su etiología, pero considera que las conductas que pone en marcha el sujeto ante la alteración del sueño producida por los acontecimientos estresantes (p.ej., pasar mucho tiempo en la cama) causarían el condicionamiento de la activación (especialmente la cortical).

Sin embargo, no existe evidencia de que los sujetos vulnerables al insomnio respondan ante los acontecimientos estresantes quedándose en la cama despiertos y que éste sea el factor causal final de la excesiva activación cortical.

5.4.6. Modelo de la inhibición

Como muchos de los otros modelos anteriores, esta propuesta teórica se ha centrado más en tratar de explicar la fisiopatología del insomnio que su etiología. Según Espie (2002), la primera noche de insomnio ocurre porque los acontecimientos vitales estresantes provocan la primera deficiencia en la inhibición de cualquiera de los factores inductores/protectores del sueño (ya sea el circadiano, el homeostático etcétera).

La incapacidad de los otros factores protectores del sueño para compensar dicha deficiencia provoca una pérdida de la automaticidad del sueño y, por tanto, el insomnio crónico. Este modelo es probablemente el más teórico de todos ya que no existen pruebas empíricas acerca de dicha pérdida de automaticidad de los mecanismos inductores del sueño en el insomnio.

En resumen, la mayoría de los modelos teóricos que pretende explicar el insomnio se basan en un marco conceptual de vulnerabilidad-estrés pero cada uno de ellos da una importancia relativa o principal a factores específicos, tales como la tendencia a la activación fisiológica, la internalización de la emoción, la rumiación, la preocupación acerca del sueño, los hábitos inadecuados, o las creencias disfuncionales.

Capítulo 6

Personalidad e Insomnio Crónico

*“Men who are unhappy, like men who sleep badly,
are always proud of the fact”*

Bertrand Russell

6.1. Introducción

Los primeros estudios sobre el insomnio evaluaron tanto sus correlatos fisiológicos como psicológicos. Los estudios psicométricos, que típicamente han utilizado cuestionarios de personalidad y de psicopatología, sirvieron para formular las primeras hipótesis acerca de la etiología y la fisiopatología del insomnio. Aunque estos estudios han sido criticados por realizar inferencias etiológicas a partir de investigaciones transversales, algunos estudios longitudinales recientes han demostrado el papel de predisposición que se suponía de dichos rasgos. Por otro lado, los estudios iniciales acerca del perfil de personalidad, sirvieron de base para los estudios posteriores que examinaron más específicamente en personas con insomnio determinados procesos cognitivos y emocionales, tales como la rumiación o los sesgos de atención.

En este capítulo revisaremos la evidencia acerca de la especificidad y consistencia de determinado perfil de personalidad en el insomnio crónico. Asimismo revisaremos aquellos estudios más recientes que han examinado distintos procesos básicos, cognitivos y emocionales, en el insomnio crónico.

6.2. Perfil de personalidad en el insomnio crónico

Como se expuso en el *Capítulo 5*, la etiología del insomnio se suele explicar desde el marco de los tres factores o “3 P” (Spielman y Glovinsky 1991). Este modelo conceptual describe cómo factores relativamente estables, que predisponen al insomnio, y diversos factores que lo precipitan y lo perpetúan interactúan entre sí a la hora de desencadenar y mantener el insomnio (ver Figura 5.1). La investigación del insomnio se ha centrado fundamentalmente en los factores que lo perpetúan, especialmente en los factores conductuales tales como hábitos inadecuados y respuestas aprendidas, ya sean por condicionamiento clásico o instrumental. Sin embargo, tanto los factores

predisponentes como los precipitantes son importantes para entender la etiología del insomnio y por tanto para mejorar su diagnóstico y tratamiento.

Antes de que se formulara este marco conceptual ya se había propuesto que determinados rasgos de personalidad podrían actuar como factores que predisponen al insomnio y lo perpetúan (Kales et al, 1976). Los rasgos de personalidad se evalúan generalmente mediante cuestionarios o inventarios de personalidad, que pueden haberse elaborado basándose en modelos teóricos, en trabajos empíricos, o en una combinación de ambos. Además, existen diversas teorías para explicar la personalidad y para explicar su relación con la psicopatología o los problemas de salud, y desafortunadamente pocos modelos han proporcionado conceptos unificadores (Krueger y Tackett, 2006).

En este apartado revisaremos los estudios que han examinado los rasgos de personalidad y su posible papel etiológico en el insomnio. Sin embargo, las interacciones recíprocas que se producen entre las dificultades de sueño, la presencia de trastornos comórbidos (como la depresión) y los rasgos de personalidad complican el estudio del papel que desempeñan los rasgos de personalidad en el insomnio. Determinados rasgos de personalidad son factores que predisponen a trastornos psicopatológicos, tales como depresión o ansiedad generalizada (Krueger y Tackett, 2006). Además, en las respuestas que un sujeto da en los inventarios de personalidad puede influir la existencia de dichos trastornos; es decir, existe un cierto grado de inestabilidad temporal en las medidas de personalidad que reflejarían su dependencia del *estado* del sujeto y que sesgaría su valor como medida de características estables (*rasgo*) del sujeto (Krueger y Tackett, 2006). Por otro lado, mientras que algunos inventarios evalúan las variaciones de personalidad dentro de la normalidad, como por ejemplo el inventario de Costa y McCrae (1992), otros evalúan tanto los rasgos

normales como los patológicos, por ejemplo, el *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI) (Butcher et al, 2001).

La mayoría de estudios que han examinado los rasgos o el perfil de personalidad asociados al insomnio han utilizado el MMPI. En la Tabla 6.1 se recogen los estudios que han examinado la frecuencia de puntuaciones significativamente elevadas en las escalas clínicas del MMPI. Estas investigaciones han demostrado que un 76–86 por ciento de los insomnes presentan puntuaciones significativamente elevadas en una o más escalas clínicas del MMPI (Aikens, Vanable, Tadimeti, Caruana-Montaldo, y Mendelson, 1999; Carskadon et al, 1976; Engel et al, 1980; Kales et al, 1976; Kales et al, 1983; Roth, Kramer, y Lutz, 1976; Tan et al, 1984; Tsushima y Ingolfssdottir, 2004). Los resultados de estos estudios muestran que determinadas escalas clínicas del MMPI, especialmente las referidas a la “triada neurótica” (1-HS, 2-D, y 3-HY) y a la presencia de rasgos de ansiedad y rumiación (7-PT), se encuentran elevadas a un nivel significativo de forma consistente en los sujetos con insomnio.

Como se puede observar en la Tabla 6.1 la escala de depresión del MMPI es la escala que se ha encontrado más sistemáticamente elevada en las personas con insomnio. Estos estudios parecen revelar que estas elevaciones significativas se hayan tanto en sujetos voluntarios como en pacientes que acuden a una clínica especializada en medicina del sueño. Además, los criterios diagnósticos utilizados tampoco parecen tener un efecto sobre la frecuencia de elevaciones en la escala de depresión o sobre las otras tres escalas clínicas previamente mencionadas. Así, incluso los estudios que han excluido a sujetos con posible presencia de un trastorno psicopatológico han encontrado de forma sistemática elevaciones significativas en aquellas escalas clínicas (Carskadon et al, 1976; Engel et al, 1980; Tsushima y Ingolfssdottir, 2004).

Tabla 6.1. Escalas clínicas del MMPI con elevaciones significativas más frecuentes en estudios de sujetos con insomnio

Autores	Tipo de sujetos y diagnóstico	n/n	1-HS	2-D	3-HY	4-PD	6-PA	7-PT	8-SC	9-MA	0-SI
	<i>Voluntarios</i>										
Levin et al, 1984	Insomnio con DCS	49/26		↑		↑		↑			
	<i>Pacientes</i>										
Roth et al, 1976	Insomnio	50/0	↑	↑	↑						
Engel et al, 1980	Insomnio primario	86/0	↑	↑	↑			↑			
Kales et al, 1983	Insomnio crónico	279/100		↑	↑			↑			X
Tan et al, 1984	Insomnio	100/0	↑	↑	↑			↑			
Tsushima et al, 2004	Insomnio crónico	104/0	↑	↑	↑			↑			
	<i>Ambos</i>										
Kales et al, 1976	Insomnio	124/0	↑	↑	↑	↑		↑	↑		X
Carskadon et al, 1976	Insomnio crónico	65/0	↑	↑	↑						

Leyenda: DCS = dificultades para conciliar el sueño; ↑ = escala elevada más frecuentemente a un nivel clínicamente significativo; X = escala no incluida en el estudio; n/n = numero de sujetos insomnes / controles, respectivamente; 1-HS = Hipocondría; 2-D = Depresión; 3-HY = Histeria; 4-PD = Desviación Psicopática; 6-PA = Paranoia; 7-PT = Psicastenia; 8-SC = Esquizofrenia; 9-MA = Hipomanía; 0-SI = Introversión Social. (Modificada de van de Laar et al. (2010) *Sleep Medicine Reviews*, 14, 61-68).

En general, de los estudios que han evaluado la frecuencia de elevaciones en las escalas clínicas del MMPI se han concluido que los sujetos con insomnio tienden a mostrar “neuroticismo”, “depresión”, “ansiedad”, “rumiación”, “quejas somáticas”, “excesiva preocupación por la salud”, e “internalización de la emoción”. Sin embargo, la mayoría de los estudios que examinaron la frecuencia de elevaciones no contaban con un grupo de sujetos control “buenos durmientes” con los que comparar sus resultados (Carskadon et al, 1976; Engel et al, 1980; Kales et al, 1976; Roth et al, 1976; Tan et al, 1984; Tsushima y Ingolfssdottir, 2004).

En la Tabla 6.2 se presentan los hallazgos de los estudios en los que se han comparado las puntuaciones en las escalas clínicas del MMPI de personas con insomnio con las de grupos control. En el primer estudio publicado acerca de los rasgos de personalidad en personas con insomnio evaluados mediante el MMPI se observó un perfil de personalidad caracterizado por una “tendencia a la ansiedad, preocupación obsesiva y quejas hipocondríacas” (Coursey, 1975). Casi al mismo tiempo, Kales y colaboradores (1976), informaron de un perfil similar al descrito anteriormente, y sugirieron que la “internalización de la emoción” era un factor clave que podía explicar el perfil de personalidad característico de los sujetos con insomnio. Esta internalización de la emoción consiste en “guardarse” las emociones negativas en lugar de expresarlas verbalmente o mediante conductas de ira o agresión. Posteriormente, los autores de este estudio replicaron sus hallazgos en un estudio controlado, demostrando la especificidad y consistencia del perfil de personalidad hallado en los sujetos con insomnio (Kales et al, 1983). Otros estudios posteriores también describieron el perfil MMPI de los sujetos con insomnio en términos de esa tendencia a internalizar la emoción (Kalogjera-Sackellares y Cartwright 1997; Levin, Bertelson, y Lacks, 1984; Shealy, Lowe, y Ritzler, 1980).

Tabla 6.2. Diferencias significativas descritas en las escalas clínicas del MMPI entre sujetos con insomnio y sujetos control

Autores	Tipo de sujetos y diagnóstico	n/n	1-HS	2-D	3-HY	4-PD	6-PA	7-PT	8-SC	9-MA	0-SI
Voluntarios											
Coursey, 1975	Insomnio crónico	18/18	↑	↑	↑			↑			
Shealy et al, 1980	Insomnio con DCS	40/40	↑	↑	↑		↑	↑	↑		
Freedman y Sattler, 1982	Insomnio con DCS	12/12			↑			↑	↑		
Mendelson et al, 1984a	Insomnio	10/10		↑							↑
Seidel et al, 1984	Insomnio crónico	29/27									X
Levin et al, 1984	Insomnio con DCS	49/26	↑	↑	↑	↑		↑			
Salin-Pascual et al, 1992	Mala percepción del sueño	7/7			↑						
Salin-Pascual et al, 1992	Insomnio objetivo	7/7	↑	↑							
Pacientes											
Kales et al, 1983	Insomnio crónico	279/100	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		X
Schneider-Helmert, 1987	Insomnio psicofisiológico	16/16	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
Niemcewicz et al, 2001	Insomnio primario	16/16	↑	↑	↑			↑			X
Ambos											
Hauri y Fisher, 1986	Insomnio psicofisiológico	22/22			↑						
Hauri y Fisher, 1986	Insomnio y trastorno distímico	19/22	↑	↑	↑		↑	↑		↓	
Bonnet y Arand, 1997	Mala percepción del sueño	9/9	↑	↑		↑		↑	↑		

Leyenda: DCS = dificultades para conciliar el sueño; n/n = número de sujetos con insomnio / sujetos control, respectivamente; ↑ = significativamente mayor en los insomnes; ↓ = significativamente menor en los insomnes; X = escala no incluida en el estudio; “en blanco” = sin diferencias entre los insomnes y los controles; 1-HS = Hipocondría; 2-D = Depresión; 3-HY = Histeria; 4-PD = Desviación Psicopática; 6-PA = Paranoia; 7-PT = Psicastenia; 8-SC = Esquizofrenia; 9-MA = Hipomanía; 0-SI = Introversión Social. (Modificada de van de Laar et al (2010) *Sleep Medicine Reviews*, 14, 61-68).

Tan sólo un estudio no ha hallado diferencias significativas en las escalas clínicas del MMPI entre insomnes y controles (Seidel et al, 1984). Varios factores pueden explicar este hallazgo. En primer lugar, la ausencia de diferencias significativas se pudo deber a un problema de potencia estadística derivada de utilizar muestras demasiado pequeñas (aspecto muy relevante cuando se examinan muchas, al menos nueve, variables dependientes a la vez). En segundo lugar, puede existir cierta falta de homogeneidad entre los sujetos de este estudio y los revisados en la Tabla 6.2. Seidel y colaboradores (1984) excluyeron aquellos pacientes que presentaban puntuaciones clínicamente significativas en otros cuestionarios destinados a evaluar psicopatología, lo que puede haber “normalizado” de alguna forma los perfiles de personalidad de los sujetos con insomnio.

Las personas con insomnio crónico presentan muy frecuentemente otros trastornos psicopatológicos comórbidos, como por ejemplo depresión. De hecho, los trastornos psicopatológicos son los diagnósticos más comunes entre las personas que consultan por insomnio en un centro de medicina del sueño (Buysse et al, 1994a). Hauri y Fisher (1986) señalaron que las personas con trastorno distímico e insomnio presentaban un perfil de personalidad en el MMPI que coincide con el que por lo general se observa en personas con insomnio no asociado a otros trastornos. El único hallazgo discordante con el perfil típico del insomnio en dicho estudio fue una puntuación significativamente más baja en la escala 9-MA (hipomanía) en aquellos con trastorno distímico (ver Tabla 6.1). Es posible que estas puntuaciones se vieses afectadas por el *estado* de los sujetos, reflejando los síntomas típicos de la distimia. Otro estudio halló que sólo la escala 7-PT (psicastenia) del MMPI estaba más elevada en pacientes psiquiátricos con insomnio que en aquellos sin insomnio, lo que sugería que la tendencia a la ansiedad y a la rumiación o preocupación era típica de los sujetos

con queja de insomnio (Piccione, Tallarigo, Zorick, Wittig, y Roth, 1981). Es decir, estos estudios han demostrado que existe cierta consistencia y especificidad en el perfil MMPI de los sujetos con insomnio crónico (Kales et al, 1983)

Los estudios que han utilizado el MMPI han estudiado muestras tanto de pacientes que consultan en una clínica de medicina del sueño como de voluntarios de la población general (ver Tablas 6.1 y 6.2). En el tema que nos ocupa, el hecho de ser paciente o voluntario puede tener cierta importancia. Por ejemplo, Stepanski y colaboradores (1989) encontraron que los rasgos de personalidad de los insomnes voluntarios se situaban más cerca de la normalidad que los de los insomnes que acudían en busca de tratamiento (pacientes). En este estudio se observó también que los voluntarios y los pacientes con insomnio no diferían entre sí en parámetros como el tiempo total de sueño o la latencia de sueño, de forma que dichas diferencias no se podrían explicar sólo por la posibilidad de que los pacientes padecieran un insomnio más grave (Stepanski et al, 1989). Además, los hallazgos seguían siendo similares cuando los autores excluyeron de los análisis a los sujetos con insomnio que cumplían criterios para el diagnóstico de un trastorno comórbido; es decir, que la existencia de psicopatología comórbida tampoco explicaba los perfiles de personalidad hallados (Stepanski et al, 1989).

En resumen, aunque el estudio de Stepanski y colaboradores (1989) demuestra que las puntuaciones en las escalas clínicas del MMPI pueden estar más atenuadas en los sujetos voluntarios que en los pacientes, los estudios aquí revisados y que también han utilizado el MMPI (tanto en muestras de voluntarios como de pacientes con insomnio) revelan una alta consistencia y especificidad del perfil de personalidad en las personas con insomnio (ver Tabla 6.1).

En algunos estudios, se ha diagnosticado a los sujetos de acuerdo a las clasificaciones diagnósticas vigentes en el momento. Mientras que el diagnóstico de “insomnio primario”, basado exclusivamente en criterios subjetivos (American Psychiatric Association, 2000), ha resultado ser equivalente a aquellos estudios que utilizan etiquetas como “insomnio” o “insomnio crónico” en términos del perfil de personalidad registrado (Engel y Engel-Sittenfeld, 1980; Freedman y Sattler, 1982; Mendelson et al, 1984a; Niemcewicz et al, 2001; Voss, Kolling, y Heidenreich, 2006; W. Wang, Zhu, Pan, Hu, y Wang, 2001), conviene examinar más en profundidad los estudios que han utilizado medidas objetivas del sueño para establecer diagnósticos tales como “insomnio psicofisiológico” o “insomnio paradójico” siguiendo los criterios de la ICSD (American Sleep Disorders Association, 1997) o la ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

Los resultados de los estudios que han comparado los rasgos de personalidad de personas con “insomnio psicofisiológico” y de sujetos control son discrepantes. En algunos estudios se ha hallado que los rasgos de los sujetos con insomnio eran muy similares a los de los sujetos control (Hauri y Fisher 1986; Lundh, Broman, y Hetta, 1995). Sin embargo, en un estudio reciente se halló que los sujetos con insomnio psicofisiológico eran más pesimistas, miedosos, y tímidos que los controles (de Saint Hilaire et al, 2005).

Por otro lado, se ha observado que los sujetos con insomnio psicofisiológico muestran un menor número de escalas elevadas significativamente en el MMPI y que su perfil de personalidad puede ser similar al de los pacientes con apnea del sueño; esto es: se caracteriza por una elevación de la “tríada neurótica” (1-HS, 2-D, 3-HY) (Aikens et al, 1999). Schneider-Helmert (1987) halló que los sujetos con insomnio psicofisiológico eran más sensibles, controladores, introvertidos y tenían mayor tendencia a somatizar

sus conflictos que los sujetos control, y por ello sugirió que los rasgos de personalidad de dichos insomnes eran muy similares a los de las personas con trastornos psicosomáticos, siendo la “internalización de la emoción” una característica de los sujetos con insomnio psicofisiológico (Schneider-Helmert, 1987; van de Laar, Verbeek, Pevernagie, Aldenkamp, y Overeem, 2010).

En algunos estudios se ha comparado el perfil de personalidad de sujetos con “insomnio paradójico” (American Academy of Sleep Medicine, 2005), tradicionalmente denominado “mala percepción del sueño” (American Sleep Disorders Association, 1997), con el de sujetos control. Así, se ha hallado, por ejemplo, que los primeros tienden a presentar un mayor grado de neuroticismo, extraversión, o histeria en el MMPI (Dorsey y Bootzin 1997; Bonnet y Arand 1997; Salin-Pascual et al, 1992). Estos hallazgos, un tanto inconsistentes, se deben interpretar con cuidado ya que los tamaños de las muestras utilizadas han sido muy pequeños (ver Tabla 6.2).

Bonnet y Arand (1995; 1997) han demostrado que las puntuaciones de los sujetos con “insomnio paradójico” son similares a las de aquellos con “insomnio psicofisiológico” en las escalas de la “triada neurótica” del MMPI (1-HS, 2-D, y 3-HY), pero que los sujetos con “insomnio paradójico” tienden a presentar puntuaciones más elevadas en escalas que indican un mayor grado de alteración psicológica/de personalidad (como por ejemplo, 7-PT, 8-SC, ó 9-MA). Sin embargo, todavía se desconoce si existen realmente diferencias en el perfil de personalidad en el insomnio “psicofisiológico” y en el “paradójico”.

También se ha intentado establecer subtipos de insomnio a partir del perfil de personalidad. En los estudios realizados por Kales y colaboradores (1976; 1983) se identificaron al menos siete códigos MMPI característicos del insomnio crónico. Este análisis se basó en códigos MMPI obtenidos de forma empírica a partir de las tres

escalas clínicas más elevadas (aunque no necesariamente en el rango patológico). En el primer estudio, se identificaron cuatro códigos muy frecuentes en los sujetos con insomnio, que se caracterizaban todos ellos por corresponder a un perfil depresivo: 278, 231, 274, 248 (Kales et al, 1976). El segundo estudio, que disponía de una mayor muestra y un grupo control, demostró una alta especificidad y consistencia de estos códigos MMPI en el insomnio crónico e identificó tres códigos más: 237/273, 127/271, 234/432 (Kales et al, 1983). Estos tres códigos adicionales ya se habían identificado en el primer estudio pero, dado el menor tamaño de la muestra, no se pudieron establecer conclusiones acerca de su posible relevancia (Kales et al, 1976).

Más recientemente, mediante análisis estadístico de *clusters* o conglomerados sobre las puntuaciones obtenidas en inventarios de personalidad, algunos autores han intentado identificar distintos tipos de sujetos con insomnio (Edinger et al, 1988; Hauri, 1983; Pailhous, Benoit, Goldenberg, Bouard, y Payant, 1988; Sexton-Radek, Urban, y Pichler-Maury, 2007). El estudio que ha obtenido resultados más útiles e importantes ha sido el de Edinger y colaboradores (1988). Estos autores hallaron, en primer lugar, que las escalas 2-D, 3-HY y 7-PT del MMPI eran las más elevadas en una muestra de sujetos voluntarios con insomnio crónico, interpretando el perfil global de este grupo como indicativo de “inhibición o internalización emocional, rumiación o preocupación, y ansiedad” (Edinger et al, 1988).

En segundo lugar, Edinger y colaboradores (1988) identificaron, mediante análisis de *clusters* del MMPI, dos tipos de sujetos con insomnio. Los insomnes “tipo I” se caracterizaron por el código 237, por presentar menos quejas somáticas (menores puntuaciones en 1-HS), mayor activación emocional, así como por referir más frecuentemente pensamientos intrusivos al intentar conciliar el sueño y “llevarse las preocupaciones a la cama”. Los insomnes “tipo II”, por el contrario, se caracterizaban

por un código bien definido de elevaciones en la “tríada neurótica” (321/123). Este estudio sugirió que podrían existir dos tipos de perfil de personalidad en el insomnio. Sin embargo, ningún estudio reciente ha replicado sus hallazgos o intentado examinar distintos tipos de perfil de personalidad en el insomnio.

En conclusión, los estudios realizados con el MMPI en sujetos con insomnio han demostrado una alta especificidad y consistencia de su perfil de personalidad. Sin embargo, muchos estudios se han realizado con muestras relativamente pequeñas, lo que genera problemas de “potencia estadística” al examinar muchas variables dependientes a la vez (ver Tablas 6.1. y 6.2). Tan sólo el estudio de Tsushima e Ingolfssdottir (2004) ha utilizado la segunda versión de este inventario (MMPI-2) y hasta la fecha no se han examinado posibles diferencias en las escalas llamadas “suplementarias” y “de contenido”, que evalúan dimensiones más específicas, entre insomnes y controles. Por ello, en este trabajo pretendemos abordar estas lagunas, examinando el perfil de personalidad en el MMPI-2 de dos subtipos de insomnio crónico basados en medidas objetivas de la duración de sueño.

Por otro lado, varios estudios han examinado las diferencias entre sujetos con insomnio y sujetos control utilizando cuestionarios basados en la teoría factorial de la personalidad. Si bien los estudios con el MMPI calificaban los rasgos generales de personalidad de las personas con insomnio como “neuróticos”, el hallazgo más consistente precisamente de los estudios que han utilizado, por ejemplo, el inventario NEO (Costa y McRae, 1992) ha sido que los sujetos con insomnio puntuaban más alto en el factor “neuroticismo” que los sujetos control considerados “buenos durmientes” (Bliwise, Friedman, Nekich, y Yesavage, 1995; Dorsey y Bootzin, 1997; LeBlanc et al, 2007; Voss et al, 2006; W. Wang et al, 2001).

El neuroticismo, o la tendencia estable a experimentar afecto negativo, es un factor de personalidad caracterizado básicamente por una alta sensibilidad a estímulos negativos (Eysenck y Eysenck 1985). Éste se relaciona significativamente con la tendencia a presentar excesiva activación psicofisiológica –cognitiva, emocional y neurovegetativa– (Strelau y Eysenck, 1987). Varios estudios han demostrado que los sujetos con insomnio se caracterizan por presentar altas puntuaciones en una medida tipo rasgo diseñada para evaluar específicamente la tendencia a presentar una excesiva activación psicofisiológica (Bader, Schäfer, Schenkel, Nissen, y Schwander, 2007; Coren, 1988; Coren y Mah, 1993; LeBlanc et al, 2007; LeBlanc et al, 2009; Savard, Villa, Ivers, Simard, y Morin, 2009). Esta dimensión, denominada *arousabilidad* (Coren, 1988; Coren y Mah, 1993), sería equivalente a la previamente denominada “*emocionalidad*” por Eysenck y Eysenck (1985). De hecho, un estudio reciente, utilizando pruebas psicofisiológicas, ha demostrado que los sujetos con insomnio crónico presentan una mayor reactividad emocional ante estímulos con alta carga emocional (Baglioni et al, 2010a).

El modelo jerárquico de la personalidad ha realizado una propuesta teórica, basada en estudios empíricos de análisis factorial, dirigida a proporcionar un marco conceptual que explique la relación entre esta dimensión de *arousabilidad* y los dos grandes factores de personalidad: neuroticismo y extraversión (Clark, Watson, y Mineka, 1994). Según este modelo, el factor neuroticismo sería una dimensión global de reactividad a estímulos negativos, mientras que la *arousabilidad* representaría un tipo específico de reactividad emocional que se solaparía con el neuroticismo pero que no estaría enteramente subsumida por él (Clark et al, 1994). Así, el neuroticismo (o alta afectividad negativa) sería el factor de personalidad común a los trastornos depresivos y de ansiedad; la extraversión (o baja afectividad positiva) sería el factor específico para

la depresión; y la *arousabilidad* sería el factor específico para los trastornos que implican una excesiva activación psicofisiológica, como los de ansiedad (Clark et al, 1994). Aunque útil, tan sólo un estudio sobre vulnerabilidad al insomnio hasta la fecha ha utilizado este marco teórico para explicar la relación entre neuroticismo, *arousabilidad* e insomnio (Fernández-Mendoza et al, 2010a).

Otros estudios que han utilizado cuestionarios distintos al MMPI o al NEO y que evalúan rasgos más específicos han hallado altas puntuaciones en perfeccionismo en los sujetos con insomnio, lo que se relacionaría con los rasgos de personalidad antes citados, los cuales se caracterizan por la tendencia a rumiar, preocuparse o dudar mucho acerca de las acciones a tomar (Lundh, Broman, Hetta, y Saboonchi, 1994; Lundh et al, 1995; Vincent y Walker, 2000).

Prácticamente todos los estudios revisados en este apartado han interpretado el perfil de personalidad de los sujetos con insomnio como indicativo de rasgos estables de predisposición al trastorno. Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio longitudinal con el MMPI que demuestre que tal perfil predice el desarrollo del insomnio y que, por tanto, esté implicado en la etiología del insomnio y no es un mero reflejo de las consecuencias emocionales del trastorno de sueño.

Sólo dos estudios longitudinales han demostrado que una alta *arousabilidad* (Coren, 1988) predice de forma significativa la incidencia del insomnio crónico; es decir que representaría un factor de predisposición al insomnio crónico (LeBlanc et al, 2009; Savard et al, 2009). Uno de estos estudios (LeBlanc et al, 2009) además demostró que una alta afectividad negativa (neuroticismo) y una baja extraversión o afectividad positiva también predecían la incidencia del insomnio crónico. Además, un estudio reciente ha demostrado que estos dos factores, especialmente la *arousabilidad*, se

asocian también con una alta vulnerabilidad al insomnio transitorio en sujetos “buenos durmientes” (Fernández-Mendoza et al, 2010a).

En conclusión, existe cierta evidencia de que los rasgos de personalidad aquí expuestos pueden ser factores de vulnerabilidad al insomnio crónico, pero no se sabe aún si existen diferencias significativas en el perfil de personalidad entre distintos subtipos de insomnio; por ejemplo, los definidos mediante medidas objetivas de la duración de sueño.

6.3. Procesos cognitivos y emocionales en el insomnio crónico

La gran mayoría de los estudios expuestos en el apartado anterior que determinaban el perfil de personalidad de los sujetos con insomnio, además de destacar la importancia de los rasgos depresivos y de ansiedad, también señalaban ciertas tendencias conductuales o procesos cognitivos y emocionales relacionadas con los mecanismos de afrontamiento del estrés, con la rumiación, o con la regulación emocional. Sin embargo, la mayoría de los estudios que han examinado el perfil de personalidad de las personas con insomnio no los han evaluado de forma específica.

6.3.1. Mecanismos de afrontamiento del estrés

La hipótesis de la internalización (Kales y Kales, 1984; pp. 111) proponía un papel etiológico similar para los “factores emocionales de predisposición” –rasgos de personalidad– y los “mecanismos inadecuados de afrontamiento del estrés”, pero los conceptualizaba por separado. Posteriormente, basándose en esta idea, Morin y colaboradores (2003) demostraron que los insomnes se caracterizaban por utilizar mecanismos de afrontamiento centrados en la emoción, pero además sugirieron que la percepción de falta de control sobre los acontecimientos estresantes, más que el número

de ellos *per se* (Healey et al, 1981), aumentaban significativamente la vulnerabilidad al insomnio.

Estos hallazgos coinciden con los de otros estudios que también demostraron que los sujetos con insomnio crónico o transitorio utilizan más mecanismos de afrontamiento del estrés centrados en la emoción que mecanismos centrados en el problema (Ellis y Cropley, 2002; Fernández-Mendoza et al, 2010a; Ireland, Boustead, y Ireland, 2005; Jean-Louis et al, 2007; LeBlanc et al, 2007; Voss et al, 2006). El objetivo del afrontamiento centrado en la emoción es reducir el estrés mediante respuestas emocionales, la preocupación, o fantaseando (Cosway, Endler, Sadler, y Deary, 2000; Lazarus, 1993). Estas estrategias no siempre son eficaces a la hora de reducir el estrés percibido ya que suelen incrementar la activación emocional y el afecto negativo (Lazarus, 1993).

El estudio de Morin y colaboradores (2003), que utilizó medidas diarias y prospectivas, también demostró que si bien existía una relación significativa entre el grado de estrés diario y la calidad del sueño nocturno, ésta estaba mediada por el afrontamiento centrado en la emoción y por la activación cognitiva antes del sueño, lo que sugería que tanto dichos mecanismos de afrontamiento como la excesiva activación cognitiva mediarían la relación entre el estrés y el sueño en el insomnio (Morin et al, 2003).

6.3.2. Preocupación, rumiación y regulación emocional

Un campo de estudio relacionado con el anterior, que parece que vuelve a despertar cierto interés en la investigación del insomnio, es el de la regulación emocional (Baglioni, Spiegelhalder, Lombardo, y Riemann, 2010b). El estudio de la regulación emocional desde una perspectiva actual (Gross, 2007) permitiría examinar de

forma más específica los mecanismos propuestos en la hipótesis de la internalización de la emoción (Kales y Kales, 1984). De hecho, recientemente se ha demostrado que la inhibición emocional (Gross y John 2003) podría relacionarse con la vulnerabilidad al insomnio transitorio en adultos de mediana edad (Fernández-Mendoza et al, 2010a). Dado que tanto el afrontamiento centrado en la emoción como la inhibición emocional se relacionan con la rumiación y la preocupación (Gross y John 2003), este campo permitiría conocer la implicación de éstos mecanismos en el insomnio.

Como se expuso en el *Capítulo 4*, varios estudios han demostrado que las personas con insomnio refieren una excesiva actividad cognitiva antes de dormir. En ellos (p.ej., Harvey, 2002) se sugiere que la activación cognitiva sería un factor causal de la alteración del sueño. Esta excesiva activación cognitiva se ha descrito por lo general como pensamientos intrusivos, preocupación o rumiación. Los pacientes con insomnio suelen referir tanto pensamientos intrusivos como imágenes mentales desagradables antes de dormir (Ellis y Croyley, 2002; Espie et al. 1989; Harvey, 2000b; Kales y Kales, 1984; Lichstein y Rosenthal, 1980; Nicassio et al, 1985; Nelson y Harvey, 2003; Ree, Harvey, Blake, Tang, y Shawe-Taylor, 2005).

Por otro lado, los pacientes con insomnio suelen preocuparse durante el día, incluso exageradamente, acerca de su incapacidad para dormir y las consecuencias diurnas de su alteración del sueño (Harvey y Greenall, 2003; Jansson y Linton, 2006; Kallestad, Hansen, Langsrud, Hjemdal, y Stiles, 2009; Omvik, Pallesen, Bjorvatn, Thayer, y Nordhus, 2007). Pero además, las personas con insomnio se caracterizan por rumiar a lo largo del día los acontecimientos diarios y sus consecuencias (Carney, Edinger, Meyer, Lindman, y Istre, 2006).

Parece, por tanto, que existen tres fenómenos relacionados con la regulación emocional y el procesamiento de información que caracterizan a los insomnes: los

pensamientos intrusivos, la preocupación y la rumiación. La preocupación y la rumiación consisten en procesos cognitivos repetitivos que ocurren habitualmente, pero algunos autores les atribuyen un papel decisivo en la manifestación de trastornos afectivos y de ansiedad (Becker, Goodwin, Hölting, Hoyer, y Margraf, 2003; Harvey, Watkins, Mansell, y Shafran, 2004).

La definición más aceptada de “preocupación” define este constructo como “una cadena de pensamiento e imágenes, cargadas de afecto negativo, y relativamente incontrolables que representaría un intento mental de solución de problemas en un tema cuyas consecuencias son inciertas pero que contiene la posibilidad de al menos una consecuencia negativa” (Borkovec, Robinson, Pruzinsky, y DePree, 1983). Consecuentemente, la preocupación está muy relacionada con el miedo (Borkovec et al, 1983).

Por el contrario, la “rumiación” se suele entender como una respuesta de regulación del estado de ánimo depresivo y se define como aquellas “conductas y pensamientos que centran, de forma pasiva, nuestra atención en los síntomas depresivos y en la implicación de estos síntomas” (Nolen-Hoeksema, 2000).

Ambos procesos pueden tener funciones adaptativas y desadaptativas (Tallis, Eysenck, y Mathews, 1992; Watkins, 2008), son similares en algunos aspectos obvios (Watkins, Moulds, y Mackintosh, 2005) y se relacionan positivamente con el neuroticismo y el afecto negativo (Rammstedt, 2007; Roelofs, Huibers, Peeters, y Arntz, 2008). Aunque se ha planteado que ambos compartirían los mismos procesos básicos pero diferirían en su contenido (Watkins et al, 2005), se ha demostrado que la preocupación, comparada con la rumiación, por lo general se asocia más con pensamientos que con imágenes mentales (McLaughlin, Borkovec, y Sibrava, 2007). La rumiación, por su parte, implica pasar de pensar acerca del pasado a pensar acerca del

futuro, un aspecto que la preocupación no tiene (McLaughlin et al, 2007). Eso sí, ambos aumentan el afecto negativo y disminuyen el positivo, pero mientras que la preocupación tiende a aumentar la ansiedad, la rumiación tiende a aumentar la depresión (Hong, 2007). Obviamente, ambos procesos interactúan entre sí, de forma que la preocupación disminuye los efectos depresivos de la rumiación al incrementar la ansiedad (McLaughlin et al, 2007). Además, se ha demostrado que ambos procesos median la relación entre el neuroticismo y el afecto negativo, pero es la rumiación la que tiene un papel mediador principal en el mantenimiento del afecto negativo (Roelofs et al, 2008). Por ello, los modelos actuales sugieren que mientras que la preocupación se asocia específicamente con la ansiedad y los trastornos de ansiedad, especialmente con la ansiedad generalizada (Hoyer, Becker, y Margraf, 2002; Wells, 1999), la rumiación se asociaría específicamente con la depresión (Nolen-Hoeksema, 2000).

En línea con los trabajos realizados en poblaciones clínicas con trastorno de ansiedad generalizada o con depresión, se ha demostrado asimismo que los insomnes “muy ruidadores” refieren un amplio abanico de pensamientos negativos que interfieren con su sueño, mientras que los insomnes “poco ruidadores” refieren pensamientos cuyo contenido está centrado en el sueño (Omvik et al, 2007; Watts, Coyle, y East, 1994; Zoccola, Dickerson, y Lam, 2009). Respecto a la rumiación, no sólo se ha demostrado que está implicada en la alteración del sueño (Carney et al, 2006; Moreno-Jiménez, Rodríguez-Muñoz, Sanz-Vergel, y Rodríguez-Carbajal, 2008; Zoccola et al, 2009) sino además que contribuye al afecto negativo diurno en el insomnio (Carney et al, 2006), lo que podría incrementar el riesgo de desarrollar depresión (Riemann y Voderholzer, 2003). Sin embargo, hasta la fecha ningún estudio ha examinado el posible papel mediador de los rasgos de personalidad o de estos

procesos cognitivo-emocionales específicos en el desarrollo de depresión en el insomnio crónico.

En resumen, existen pruebas de que las personas con insomnio se caracterizan por rumiar los problemas cotidianos, pero además por presentar preocupaciones cuyo contenido se refiere específicamente al sueño. Se ha sugerido que esta excesiva activación cognitiva, en forma de rumiación o preocupación, podría jugar un papel importante en el mantenimiento del afecto negativo, en el desarrollo de depresión, e incluso en la percepción distorsionada de la cantidad o la calidad de sueño de quienes padecen insomnio.

6.3.3. Percepción distorsionada del sueño

La experiencia subjetiva del sueño parece diferir, cuantitativa y cualitativamente, en las personas que se quejan de insomnio y las que no. En general, desde los primeros estudios polisomnográficos (PSG), se ha considerado que los insomnes creen que el tiempo que tardan en quedarse dormidos y el tiempo que pasan dormidos es mayor y menor, respectivamente, de lo que son en realidad (Borkovec et al, 1981; Carskadon et al, 1976; Frankel et al, 1976;); es decir, que sobreestiman la latencia de sueño y subestiman el tiempo total de sueño, registrados mediante PSG (American Psychiatric Association, 2000; Kales y Kales, 1984). Por ejemplo, cuando se despierta a una persona con insomnio durante una fase 2 del sueño no-REM es más probable que diga que no estaba dormido (Borkovec et al, 1981; Coates et al, 1982; Coates et al, 1983).

Durante una primera etapa se pensó que la percepción subjetiva del sueño dependía estrechamente de la precisión con la que se percibe el tiempo, la cual, en sí misma, depende de múltiples factores. Investigaciones experimentales sobre procesamiento de la información han demostrado que la estimación de la duración del

tiempo depende de la cantidad y del contenido de la información que se procesa, así como del contexto o situación en el que se procesa la información (Coren et al, 2003; Fraisse, 1984). En una situación agradable y relajante se tiende a infraestimar la duración del tiempo transcurrido, mientras que en una situación aversiva o desagradable (por ejemplo, estar despierto en la cama durante un largo periodo de tiempo sin poder dormir) el tiempo se percibe más largo que el transcurrido objetivamente. Borkovec (1982) propuso que “la percepción distorsionada del tiempo y la percepción de vigilia durante el inicio del sueño y, posiblemente, durante las fases del sueño ligero no-REM pueden atribuirse a la excesiva actividad cognitiva de los insomnes, la cual podría deberse al estilo cognitivo obsesivo-rumiativo que caracteriza a los insomnes”.

El tiempo transcurrido se percibiría más largo a medida que aumente la cantidad de información procesada por unidad de tiempo (Coren et al, 2003). Según esto, una excesiva activación cognitiva se relacionaría con una mayor discrepancia entre las medidas subjetivas y las objetivas del sueño (Coates et al, 1983). La distorsión de la percepción del tiempo sería todavía mayor cuando el contenido emocional de la información que se procesa es negativo (Borkovec et al, 1981) y cuando el sujeto participa activamente en la actividad que se desarrolla, en vez de ser un mero observador (Coates et al, 1983). Por lo tanto, la preocupación o rumiación se asociarían con la activación cortical (Carter et al, 1986; Perlis et al, 1997), creando un estado de sobrecarga de información sensitiva (Perlis et al, 2001).

En resumen, los hallazgos de los primeros estudios llevaron a concluir que la alteración de la percepción de la duración del tiempo, causada por una excesiva activación cognitivo-emocional, sería responsable de la subestimación de la duración de sueño por parte del paciente con insomnio.

Sin embargo, en una segunda etapa se ha demostrado que la mala percepción de la cantidad y calidad del sueño en los insomnes varía en grado y dirección más de lo que se pensaba (Edinger y Fins, 1995; Means et al, 2003; Mendelson, 1995) y que, por tanto, la estimación de la duración del sueño podría discriminar subgrupos de sujetos con insomnio (Edinger y Krystal, 2003). Es decir, podría ocurrir que no todos los insomnes subestiman la duración de su sueño.

Por otra parte, varios estudios recientes han demostrado que las personas con insomnio no existe una alteración significativa de la percepción del tiempo (Fichten, Creti, Amsel, Bailes, y Libman, 2005; Mercer, Bootzin, y Lack, 2002; Rioux, Tremblay, y Bastien, 2006; Tang y Harvey, 2005; Tang, Anne Schmidt, y Harvey, 2007). Esto sugiere que otros factores distintos a una alteración “pura” en la percepción del tiempo pueden influir, por sí mismos, en la mala percepción o estimación de la duración de sueño en las personas con insomnio.

Además, aunque tradicionalmente se ha considerado que las discrepancias entre la apreciación subjetiva de la duración de sueño y los datos objetivos del registro PSG se darían en todos los insomnes, y que la magnitud de esta distorsión es lo que está aumentado en los que tienen “insomnio paradójico” (antes denominado “mala percepción del sueño” o “insomnio subjetivo”), no está todavía claro que estas discrepancias puedan discriminar a estos insomnes de aquellos con “insomnio psicofisiológico” (o “insomnio objetivo”). Por ejemplo, si se examinan los estudios que han utilizado medidas objetivas del sueño se puede observar que en los insomnes con un sueño objetivamente alterado parece existir una tendencia a sobreestimar la duración de sueño (Bonnet y Arand, 1998; Edinger y Fins, 1995; Feige et al, 2008; Means et al, 2003; Mendelson, 1995).

Por ello, se ha sugerido que los rasgos de personalidad, la ansiedad, la rumiación, o la activación cognitiva antes de dormir (Borkovec, 1982; Means et al, 2003; Perlis et al, 1997; Tang y Harvey, 2005; Tang et al, 2007; Vanable et al, 2000), y sus correlatos fisiológicos (Bonnet y Arand, 1997; Feige et al, 2008; Krystal et al, 2002; Parrino et al, 2009; Perlis et al, 1997; Schneider-Helmert y Kumar 1995; Smith y Trinder 2000) podrían explicar la percepción distorsionada del sueño en los pacientes con insomnio. Sin embargo, todavía se desconoce cuáles son los factores cognitivo, emocionales, o fisiológicos que están implicados en la subestimación del sueño en el insomnio crónico y si es posible identificar subtipos de insomnio basándose en la mala percepción del sueño.

6.3.4. Sesgos de atención

En los *Capítulos 4 y 5* se ha expuesto que el modelo cognitivo del insomnio (Espie, Broomfield, MacMahon, Macphee, y Taylor, 2006; Harvey, 2002) da un papel principal a la preocupación relacionada con el sueño, en particular a la atención selectiva hacia estímulos internos (p.ej., la monitorización de la actividad mental o las sensaciones corporales) o de estímulos externos (p.ej., la monitorización del reloj o del ruido en la habitación) relacionados con el sueño, en el mantenimiento del insomnio.

En concreto, este modelo plantea que los procesos de atención de los sujetos con insomnio crónico se volverían excesivamente sensibles a la información relacionada con el sueño, lo que haría que el sujeto empiece fijar la atención sobre esa información, lo que le llevaría a la rumiación (Tang et al, 2007) y a esforzarse por intentar dormir (Espie et al, 2006). El hecho de centrar la atención en el sueño y preocuparse por no dormir, junto con los intentos de controlar directamente el sueño, causarían las dificultades para iniciarlo o mantenerlo (Harvey, 2002).

Varios estudios han examinado la atención selectiva dirigida a estímulos relacionados con el sueño en sujetos voluntarios con queja de insomnio crónico. Estos estudios han utilizado tareas cognitivas computarizadas como la versión emocional de la pruebas de Stroop y la prueba “*Visual dot probe*”. La tarea de “Stroop emocional” evalúa el grado de lentitud con el que una persona responde al color de palabras con significado emocional en comparación con el que tarda en responder al color de palabras neutras, lo cual estaría determinado por la competición entre el contenido emocional de la palabra y tener que nombrar su color. Sin embargo, dado que los datos existentes no son coincidentes, se ha cuestionado que la tarea de Stroop emocional sea una medida “pura” de la preferencia atencional (de Ruiter y Brosschot, 1994). A su vez, la prueba “*Visual dot probe*” se considera una medida más directa de la asignación de la atención, reflejando la exploración del campo visual. En esta tarea, la persona ha de indicar la localización de un estímulo que aparece situado en una de las dos imágenes que se han presentado previamente, una relacionada con el sueño, por ejemplo, y otra neutra.

En la mayoría de estudios realizados en sujetos que refieren insomnio se ha encontrado que estos sujetos presentan un sesgo de atención hacia estímulos relacionados con el sueño, en comparación con sujetos control (Jones, Macphee, Jones, Broomfield, y Espie, 2005; Lundh, Fröding, Gyllenhammar, Broman, y Hetta, 1997; MacMahon, Broomfield, Marchetti, y Espie, 2006; Marchetti, Biello, Broomfield, Macmahon, y Espie, 2006; Sagaspe et al, 2006; Spiegelhalder, Espie, Nissen, y Riemann, 2008; Spiegelhalder, Espie, y Riemann, 2009; Spiegelhalder et al, 2010; L.M. Taylor, Espie, y White, 2003; Woods, Steele, Biello, y Espie, 2008).

Algunos estudios sugieren, además, que el sesgo de atención hacia estímulos relacionados con el sueño sería específico de pacientes con insomnio crónico, y no un

simple artefacto de cualquier trastorno del sueño (Marchetti et al, 2006; MacMahon et al, 2006) o de la frecuencia con la que se usan estos conceptos, por ejemplo, el caso de un especialista en sueño (MacMahon et al, 2006; Spiegelhalder et al, 2008; Woods et al, 2008).

En general, estos estudios indican que una excesiva focalización de la atención en estímulos relacionados con el sueño estaría implicada en el desarrollo y el mantenimiento del insomnio crónico. Sin embargo, todavía no está claro si los sujetos que tienen una excesiva preocupación por los estímulos relacionados con el sueño antes de dormir, tienen una mayor alteración objetiva del sueño, causada por una mayor activación cognitiva-emocional, como propone el modelo cognitivo (Harvey, 2002).

Un experimento reciente, el único que ha utilizado medidas objetivas del sueño, (Spiegelhalder et al, 2010) ha demostrado lo contrario a lo que postula el modelo cognitivo. En este estudio, el sesgo de atención, evaluado mediante la prueba “*Visual dot probe*”, se relacionaban, de forma significativa y positiva, con la eficiencia y el tiempo total de sueño, y negativamente con el número de despertares; es decir, a más sesgo de atención, mayor duración objetiva del sueño (Spiegelhalder et al, 2010). En este estudio las puntuaciones en el Stroop emocional no se asociaban significativamente con ningún parámetro PSG.

Es decir, los hallazgos de este estudio cuestionan los modelos que sostienen que un alto nivel de sesgo de atención y de activación cognitiva producen una alteración objetiva del sueño en el insomnio crónico.

Por otro lado, en estos estudios no se ha utilizado todavía una aproximación desde la neurociencia cognitiva/emocional para estudiar los sesgos de atención en el insomnio, tal y como se ha hecho en el estudio del miedo y/o la ansiedad (Mercado, Carretié, Hinojosa y Peñacoba, 2009).

Capítulo 7

Neuropsicología del Insomnio Crónico

“Insomnia is my greatest inspiration”

Jon Stewart

7.1. Introducción

El estudio del rendimiento cognitivo en pacientes con insomnio se ha basado tradicionalmente en la observación clínica de que muchos pacientes que sufren insomnio crónico se quejan de dificultades de atención, concentración y memoria. Este estudio se ha basado asimismo en los hallazgos experimentales, bien establecidos, de que, por un lado, la privación de sueño en sujetos normales y, por otro, la fragmentación del sueño que se produce en algunos trastornos del sueño, repercuten negativamente en el funcionamiento diurno, afectando al nivel de vigilancia y al rendimiento cognitivo.

Sin embargo, los resultados de los estudios neuropsicológicos no han demostrado consistentemente que haya alteraciones significativas o específicas en pacientes con insomnio crónico. Aunque se han formulado diversas hipótesis para explicar las contradicciones de dichos resultados, parece ser que el principal motivo de que no se pueda establecer una conclusión definitiva es la inconsistencia metodológica de estos estudios y la falta de un marco teórico que los sustente.

7.2. Rendimiento cognitivo, sueño normal y efectos de la privación de sueño

La mayoría de los investigadores postulan en la actualidad que la función principal del sueño no-REM es permitir que el cerebro se recupere del desgaste que ha sufrido durante la vigilia. Tanto el metabolismo como el flujo sanguíneo cerebral decaen durante el sueño no-REM, disminuyendo durante la fase 4 hasta un 75 por ciento respecto al nivel de vigilia (Maquet, Smith, y Stickgold, 2003). En particular, las regiones que tienen el nivel más alto de actividad metabólica durante vigilia presentan durante el sueño no-REM la mayor cantidad de ondas delta y, por tanto, el nivel más bajo de actividad metabólica. Es decir, al menos durante un periodo determinado del sueño, el cerebro está descansando. Siegel (2005) ha propuesto que uno de los

productos de deshecho que origina la elevada tasa metabólica que se asocia con la actividad del cerebro durante la vigilia son los radicales libres. Por tanto, durante el sueño no-REM, la disminución de la tasa metabólica permitiría que los mecanismos de restauración de las células destruyan los radicales libres, impidiendo así sus efectos nocivos (Ramanathan, Gulyani, Nienhuis, y Siegel, 2002).

Por otro lado, el sueño REM se caracteriza por una intensa actividad fisiológica, ya que los ojos se mueven rápidamente, aumenta la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la respiración es irregular y aumenta la activación del cerebro (Hobson y Pace-Shott, 2002; Steriade y McCarley, 2005). Por ello, el sueño es algo más que un periodo durante el cual tanto el cerebro como el cuerpo se reponen. Poco después del descubrimiento del sueño REM (Aserinsky y Kleitman, 1953; Jouvet, Michel, y Courjon, 1959), se demostró que la privación selectiva de éste producía una “presión” fisiológica para entrar en sueño REM y un efecto de rebote cuando a los sujetos se les permitía dormir “*ad libitum*” (Dement, 1960). Además, desde un punto de vista ontogenético, se ha demostrado que una de las funciones del sueño REM es favorecer el desarrollo cerebral (cfr. Siegel, 2005). Es decir, en las primeras etapas de desarrollo (en especial durante el primer año de vida), el sueño REM favorece la maduración cerebral.

Una de las principales funciones del sueño, en particular del sueño REM, es favorecer la consolidación del aprendizaje. En la actualidad se sabe que, incluso durante el sueño no-REM, el cerebro “revisa” la información que ha adquirido durante la vigilia precedente (Peigneux et al, 2004; Van Der Werf et al, 2009). Los estudios con animales (cfr. Wilson y McNaughton 1994) y con seres humanos (cfr. Maquet, Laureys, y Peigneux, 2000) han demostrado que la información adquirida durante la vigilia se reprocesa durante el sueño, y que al parecer esto contribuye a la plasticidad cerebral necesaria para la consolidación de la información en la memoria a largo plazo.

De hecho, el sueño no-REM y el sueño REM juegan papeles diferentes en la consolidación de la memoria. Mientras que el sueño REM participa en la consolidación del aprendizaje implícito (o procedimental), el sueño no-REM participa en la consolidación del aprendizaje explícito (o declarativo) (cfr. Maquet et al, 2003). Además, se ha sugerido que los husos de la fase 2 del sueño no-REM (Schabus et al, 2004; Schabus, 2009) o las ondas PGO del sueño REM (Datta, Mavanji, Ulloor, y Patterson, 2004; Fernández-Mendoza et al, 2009a), más que la cantidad o duración del sueño no-REM y REM *per se*, podrían estar directamente implicadas en la conversión de la información recientemente aprendida en memorias estables.

Además de favorecer la consolidación del aprendizaje, otras funciones propuestas para el sueño REM en los seres humanos son: (1) maduración de conductas innatas programadas genéticamente; (2) maduración cerebral en las etapas tempranas del desarrollo; (3) eliminación de la sobrecarga de información recibida durante la vigilia; (4) mantenimiento de las sinapsis no estimuladas durante la vigilia y refuerzo de la consistencia de la eficacia sináptica, dependiente de la activación cortical y (5) facilitación de la resolución (mediante los ensueños) de problemas planteados por acontecimientos estresantes en la vida cotidiana (Siegel, 2005).

Uno de los modos de averiguar la relación entre el sueño y los procesos cognitivos es examinar qué sucede cuando no se duerme. Es una experiencia común que la privación de sueño tiene efectos perjudiciales sobre el organismo. Al revisar los datos de diversos estudios, Bonnet y Arand (2003) han concluido que, en los seres humanos, (1) existe una relación lineal entre el grado de privación de sueño y el grado de somnolencia diurna, (2) la privación de sueño disminuye el nivel de alerta y afecta al estado de ánimo, así como al rendimiento cognitivo, (3) la privación parcial crónica de

sueño tiene efectos más negativos que la privación total de sueño, y (5) la privación selectiva de sueño REM perjudica, en particular, el aprendizaje y la memoria.

La privación de sueño en sujetos sanos normales provoca irritabilidad, somnolencia/disminución del nivel de alerta, y aumento del número de errores en tareas cognitivas (Bonnet y Arand, 2003). Los estudios que han examinado los efectos de la privación de sueño en el rendimiento cognitivo han encontrado que las funciones cognitivas que resultan más afectadas son la velocidad de procesamiento de la información, la atención ejecutiva, la memoria operativa (*“working memory”*) y la funciones ejecutivas; siendo la velocidad de procesamiento la función cognitiva que se ha visto alterada en todos los estudios.

Sin embargo, algunos autores han sugerido que las tareas cognitivas más afectadas por la privación de sueño son las que implican al lóbulo prefrontal (Harrison, Horne, y Rothwell, 2000). Jones y Harrison (2001) han sugerido que la disminución de rendimiento cognitivo que produce la privación de sueño se debería al hecho de que ésta disminuye el metabolismo cerebral, especialmente en los lóbulos frontales.

En estudios de neuroimagen realizados con sujetos sanos sometidos a 24 horas de privación de sueño se ha observado un descenso global de la actividad cerebral, tanto en regiones corticales como subcorticales, más pronunciado en el tálamo y la corteza prefrontal y parietal posterior (Dang-Vu et al, 2007; Walker, 2008). Así, la disminución de la actividad cerebral, y consecuentemente del rendimiento cognitivo, tras la privación de sueño se suele atribuir a un menor nivel de activación de los circuitos talamocorticales implicados en los procesos de atención y funciones ejecutivas (Harrison et al, 2000). Sin embargo, ha sido difícil establecer hasta qué punto las alteraciones cognitivas observadas tras privación de sueño no son consecuencia directa del nivel de somnolencia.

En resumen, una de las principales funciones del sueño es favorecer la consolidación del aprendizaje y permitir que el rendimiento cognitivo durante la vigilia sea adecuado. Los estudios de privación de sueño han confirmado que la privación total o parcial de sueño provoca excesiva somnolencia diurna y alteraciones significativas en el rendimiento cognitivo. Aunque al parecer, los efectos observados en estos estudios podrían extrapolarse a personas que sufren insomnio crónico (ya que éstas se quejan de alteraciones cognitivas y del sueño) en los siguientes apartados se expondrán las limitaciones de esta generalización.

7.3. Funcionamiento diurno y quejas cognitivas en el insomnio

Un criterio fundamental para el diagnóstico del insomnio es que la alteración del sueño, o la fatiga diurna asociada, provoque un malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral, o en otras áreas importantes de la actividad del individuo (American Psychiatric Association, 2000). Las personas con insomnio crónico suelen quejarse de cansancio, fatiga, nerviosismo, tristeza, irritabilidad, tensión (Kales et al, 1984) así como de dificultades para concentrarse, atender y recordar información (Roth y Ancoli-Israel, 1999). En concreto, estas personas suelen calificar su atención, memoria, capacidad de razonamiento y solución de problemas, y su tiempo de reacción como peores que las personas que no padecen insomnio (Zammit, Weiner, Damato, Sillup, y McMillan, 1999). Sin embargo, la repercusión del insomnio en el funcionamiento diurno es un aspecto que todavía no se conoce bien, ni a nivel clínico ni experimental.

Pese a las quejas de alteraciones cognitivas referidas por las personas con insomnio, su verificación objetiva no ha sido hasta la fecha muy convincente; la evaluación neuropsicológica indica que estas alteraciones son leves y bastante selectivas

(Riedel y Lichstein, 2000). Además, las personas con insomnio suelen tener determinadas características metacognitivas: peor expectativa acerca de su rendimiento diurno y tendencia a evaluar su propio rendimiento significativamente peor, en comparación incluso con sus propios estándares (es decir, lo que ellos deberían ser capaces de hacer), y a valorarlo más negativamente, en comparación con los sujetos que no padecen insomnio (cfr. Morin y Espie, 2003). Se ha sugerido que esta discrepancia entre el rendimiento subjetivo y el objetivo podría ser similar a la observada entre la valoración subjetiva del propio sueño y su valoración objetiva mediante PSG, lo que reflejaría que los sujetos con quejas de insomnio valoran erróneamente tanto su sueño nocturno como su funcionamiento diurno (Vignola et al, 2000).

Por lo general, se ha supuesto que la posible privación de sueño que se daría en el insomnio contribuiría a los síntomas diurnos, tanto de rendimiento cognitivo como de desajuste emocional (Kloss, 2003). Sin embargo, la idea de que la privación de sueño asociada al insomnio sería la causa de las alteraciones cognitivas y otros síntomas diurnos se ha criticado desde el modelo de la hiperactivación. Según este modelo, los correlatos diurnos del insomnio no serían una causa directa de la alteración del sueño sino que más bien serían una manifestación del estado de hiperactivación fisiológica, que a su vez explicaría la sensación de fatiga, la irritabilidad, la ansiedad, y la disminución del rendimiento cognitivo (Bonnet y Arand, 2010).

7.4. Rendimiento cognitivo en el insomnio crónico

7.4.1. Divergencias y controversias de los primeros estudios

Aunque las personas con insomnio crónico habitualmente se quejan de alteraciones cognitivas, especialmente dificultades de atención y concentración, existe una sorprendente falta de datos objetivos que demuestren la existencia de alteraciones

cognitivas en el insomnio crónico (Bonnet y Arand, 1998; Fulda y Schulz, 2001; Hauri 1997; Riedel y Lichstein, 2000). De hecho, las revisiones sistemáticas publicadas hasta la fecha (Fulda y Schulz, 2001; Riedel y Lichstein, 2000) han demostrado que en tan sólo un 20-25 por ciento de los estudios se ha podido demostrar algún tipo de alteración cognitiva en estos pacientes. En la Tabla 7.1 se resume la revisión y clasificación realizada por Fulda y Schulz (2001) de los primeros estudios sobre el rendimiento cognitivo en el insomnio.

En resumen, en estos primeros estudios se apreció que el rendimiento cognitivo de los sujetos con insomnio era, por lo general, similar al de los sujetos control en tareas de sustitución de dígitos y símbolos (Bonnet, 1985; Church y Johnson, 1979; Schneider-Helmert, 1987), en la tarea de *Pegboard Purdue* (Bonnet, 1985; Mendelson, Garnett, y Linnoila, 1984b), en la de clasificación de cartas de Wisconsin (Bonnet, 1985; Seidel et al, 1984), en tareas de suma (Bonnet, 1985; Schneider-Helmert, 1987), de razonamiento lógico (Bonnet, 1985; Schneider-Helmert, 1987), de atención dividida (Edinger et al, 1997b; Hauri, 1997; Pedrosi et al, 1995) y de vigilancia visual (Bonnet y Arand, 1995; Mendelson et al, 1984b; Schneider-Helmert, 1987).

Por otro lado, los estudios que utilizaron pruebas de memoria a corto plazo (Bonnet y Arand, 1995; Church y Johnson, 1979; Hauri, 1997; Mendelson et al, 1984b), de tiempo de reacción [tanto sencillas (Edinger et al, 1997; Hauri, 1997; Mendelson et al, 1984b; Vignola, Lamoureux, Bastien, y Morin, 2000) como complejas (Church y Johnson, 1979; Hauri, 1997; Pedrosi, Roehrs, Rosenthal, Fortier, y Roth, 1995; Vignola et al, 2000)], pruebas de ejecución continua (Edinger et al, 1997; Mendelson et al, 1984b) y de vigilancia auditiva (Hauri, 1997; Schneider-Helmert, 1987; Sugerman, Stern, y Walsh, 1985) hallaron el mismo porcentaje de existencia o no existencia de alteraciones cognitivas significativas.

Tabla 7.1. Resumen de los datos de los estudios neuropsicológicos iniciales en sujetos con insomnio

Función cognitiva	N	Rendimiento	Estudios
Percepción	1		Schneider-Helmert, 1987
Atención			
<i>Alerta</i>	14	↓↓↓↓	Adam et al, 1986; Bonnet, 1985; Broman et al, 1992; Dorsey y Bootzin, 1997; Edinger et al, 1997b; Hauri, 1997; Mendelson et al, 1984b; Saletu-Zyhlarz et al, 1997
<i>Amplitud</i>			
<i>DSF</i>	4	↓↓	Hauri, 1997; Randazzo et al, 2000; Vignola et al, 2000
<i>DSB</i>	3	↓↓	Randazzo et al, 2000; Vignola et al, 2000
Atención compleja			
<i>TMT-A</i>	1		Vignola et al, 2000
<i>TMT-B</i>	1		Vignola et al, 2000
<i>DSST</i>	6		Bonnet, 1985; Bonnet y Arand, 1997; Hauri, 1997; Schneider-Helmert, 1987; Vignola et al, 2000
Cancelación	6		Crenshaw y Edinger, 1999; Saletu-Zyhlarz et al, 1997
Otras	7	↓	Bonnet y Arand, 1995; Bonnet y Arand, 1997; Schneider-Helmert, 1987
<i>Atención dividida</i>	9	↓	Bonnet, 1985; Dorsey y Bootzin, 1997; Edinger et al, 1997b; Hauri, 1997; Mendelson et al, 1984b; Randazzo et al, 2000; Schneider-Helmert, 1987
<i>Otras</i>	7	↓↓	Adam et al, 1986; Crenshaw y Edinger, 1999; Edinger et al, 1997b; Hauri, 1997
<i>Atención sostenida</i>	5	↓	Edinger et al, 1997b; Mendelson et al, 1984b; Szelenberger y Niemcewicz, 2000; Vignola et al, 2000
<i>Vigilancia</i>	7	↓↓↓	Bonnet y Arand, 1995; Bonnet y Arand, 1997; Hauri, 1997; Mendelson et al, 1984b; Sugerman et al, 1985; Schneider-Helmert, 1987
Conducta Motora			
<i>Finger tapping</i>	6	↓	Broman et al, 1992 ; Mendelson et al, 1984b
<i>Pegboard Purdue</i>	3		Bonnet, 1985; Mendelson et al, 1984b; Vignola et al, 2000
<i>Otras</i>	5	↓↓↓↓	Bonnet y Arand, 1997; Schneider-Helmert, 1987; Saletu-Zyhlarz et al, 1997
Memoria			
Recuerdo inmediato			
Visual	1		Vignola et al, 2000
Verbal	9	↓↓↓	Bonnet, 1985; Bonnet y Arand, 1995; Bonnet y Arand, 1997; Mendelson et al, 1984b; Randazzo et al, 2000; Szelenberger y Niemcewicz, 2000; Vignola et al, 2000
<i>Aprendizaje</i>	5	↓	Hauri, 1997; Mendelson et al, 1984b; Randazzo et al, 2000; Szelenberger y Niemcewicz, 2000
Recuperación			
Visual	1		Vignola et al, 2000
Verbal	5	↓	Hauri, 1997; Randazzo et al, 2000; Vignola et al, 2000
<i>Otras</i>	4		Broman et al, 1992; Mendelson et al, 1984b; Saletu-Zyhlarz et al, 1997
Funciones ejecutivas			
Forma. conceptos	2		Bonnet, 1985; Seidel et al, 1984
<i>WCST</i>	2		Vignola et al, 2000
Razonamiento	6	↓↓	Bonnet, 1985; Randazzo et al, 2000; Schneider-Helmert, 1987
Otras	2	↓↓	Randazzo et al, 2000
Conducta verbal			
Fluidez verbal	1	↓	Mendelson et al, 1984b
Otras	3		Bonnet y Arand, 1995; Bonnet y Arand, 1997; Schneider-Helmert, 1987

Leyenda: N = número total de comparaciones realizadas en todos los estudios; ↓ = número de comparaciones en las que los insomnes rinden significativamente peor que los controles; TMT = *Trail Making Test*; DSB = *Digit Span Backwards*; DSF = *Digit Span Forward*; DSST = *Digit Symbol Substitution Test*; WCST = *Wisconsin Card Sorting Test*. (Modificada de Fulda y Schulz (2001) *Sleep Medicine Reviews*, 5, 423-445).

Tan solo en un par de estudios se halló una disminución del rendimiento en tareas de percepción del tamaño de líneas (Schneider-Helmert, 1987) y de memoria a largo plazo (Mendelson et al, 1984b). Por otra parte, estos datos no se han replicado. Finalmente, dos estudios han demostrado de forma consistente alteraciones del rendimiento en tareas de retención de dígitos directos e inversos (Hauri, 1997; Vignola et al, 2000), pero en un tercer estudio no se replicaron estos hallazgos (Randazzo, Schweitzer, Stone, Compton, y Walsh, 2000).

En resumen, aproximadamente en un 77 por ciento de estos primeros estudios neuropsicológicos no se encontraron alteraciones significativas en el rendimiento cognitivo de los sujetos con insomnio. Según la revisión y clasificación realizada por Fulda y Schulz (2001), los sujetos con insomnio muestran alteraciones en un 22.9 por ciento de los estudios que examinaron el rendimiento mediante tareas de atención, y en un 20 por ciento de los estudios que evaluaron este rendimiento mediante tareas de memoria. No se sabe la frecuencia de alteraciones de otras funciones cognitivas como, por ejemplo, el control ejecutivo, dado el bajo número de estudios que los examinaron de forma específica (Bonnet, 1985; Randazzo et al, 2000; Schneider-Helmert, 1987; Seidel et al, 1984; Vignola et al, 2000).

El hecho de que no se haya podido demostrar de forma consistente que estos sujetos presentan alteraciones cognitivas significativas se ha intentado explicar mediante diferentes hipótesis (Riedel y Lichstein, 2000). En primer lugar, postulando que no hay alteraciones cognitivas significativas en los sujetos con insomnio; es decir, el insomnio crónico no sería un trastorno lo suficientemente grave como para producir alteraciones cognitivas que sí se observan en otros trastornos del sueño, tales como el síndrome de apnea del sueño (Fulda y Schulz, 2001) y que, simplemente, los insomnes valorarían de forma errónea tanto su sueño nocturno como su funcionamiento diurno

(Vignola et al, 2000). Una interpretación alternativa defiende que las alteraciones cognitivas asociadas al insomnio podrían ser selectivas y que, por tanto, sólo determinadas tareas o pruebas podrían detectar diferencias entre los sujetos con insomnio y aquellos sin insomnio. Una tercera interpretación propone que la privación de sueño, por un lado, y la hiperactivación psicofisiológica, por otro, producirían efectos opuestos (que se compensarían entre sí) sobre el rendimiento cognitivo de los insomnes. Y una cuarta, derivada en parte de la anterior, sugiere que los sujetos con insomnio podrían realizar cierto “esfuerzo compensatorio”, con el que conseguirían un rendimiento similar al de los sujetos de control “buenos durmientes” en tareas como las empleadas en su evaluación neuropsicológica.

Sin embargo, dado que ninguna de estas hipótesis parece poder explicar satisfactoriamente los hallazgos de todos los estudios, se ha considerado que las limitaciones metodológicas serían las responsables de las divergencias entre estos estudios iniciales. Según Fulda y Schulz (2001) estos estudios se caracterizan fundamentalmente por (1) utilizar muestras pequeñas (16 sujetos o menos), (2) aplicar una única prueba de rendimiento cognitivo, (3) aplicar pruebas que exploran sólo unas cuantas funciones cognitivas, (4) aplicar pruebas cognitivas que son redundantes, o (5) aplicar pruebas que no permiten extraer conclusiones acerca de funciones cognitivas específicas, y (6) basarse únicamente en criterios subjetivos (la queja o apreciación del paciente) para diagnosticar a los sujetos de insomnio. Debido a todas estas limitaciones, se ha concluido que no se puede recomendar ninguna de las pruebas estandarizadas de rendimiento cognitivo existentes para su uso rutinario en estudios sobre el insomnio (Buysse et al, 2006).

Sin embargo, como comentaremos más adelante, la clasificación de los estudios iniciales realizada por Fulda y Schulz (2001), presentada en la Tabla 7.1, no carece de

críticas. En concreto, esta clasificación se ha criticado por no basarse en un marco teórico que sustente la clasificación realizada de las funciones y las pruebas cognitivas utilizadas en los estudios (Shekleton, Rogers, y Rajaratnam, 2010).

7.4.2. Avances en el estudio de las alteraciones cognitivas en el insomnio

En los últimos 10 años, tras la aparición de las dos revisiones sistemáticas existentes del tema (Fulda y Schulz, 2001; Riedel y Lichstein, 2000), se han publicado un total de 16 artículos sobre el rendimiento cognitivo en el insomnio. En ellos, se siguen observando muchas de las limitaciones metodológicas de los estudios iniciales.

En la Tabla 7.2 se recogen los estudios realizados en los últimos 10 años sobre el rendimiento cognitivo en el insomnio y sus hallazgos. Estos estudios se caracterizan de nuevo por (1) utilizar una gran diversidad de pruebas de rendimiento cognitivo, (2) agrupar las pruebas para su análisis estadístico según criterios que no se basan en un modelo teórico (p.ej., Bastien et al, 2003b; Orff et al, 2007), (3) no contar en algunos casos con un grupo de sujetos control (Göder, Scharffetter, Aldenhoff, y Fritzer, 2007; Semler y Harvey, 2006), y (4) reclutar muestras relativamente pequeñas, salvo una excepción (Edinger, Means, Carney, y Krystal, 2008). Además, 3 de los 15 estudios no versan estrictamente sobre el rendimiento cognitivo sino sobre la consolidación de la memoria durante el sueño (Backhaus et al, 2006; Göder et al, 2007; Nissen et al, 2006). Sin embargo, en la gran mayoría de los estudios recientes se han utilizado medidas objetivas del sueño (p.ej., PSG) para estudiar a los sujetos.

De los 16 estudios publicados, en 9 se ha mostrado que los insomnes presentan alteraciones en tareas de vigilancia (Altena et al, 2008a; Edinger et al, 2003; Edinger et al, 2008; Raymann y VanSomeren, 2007; Schneider, Fulda, y Schulz, 2004; Varkevisser y Kerkhof, 2005), procesamiento visual (Haimov, Hadad, y Shurkin, 2007), control

motor (Varkevisser y Kerkhof, 2005), atención/concentración, atención alternante o atención selectiva (Bastien et al, 2003b; Edinger et al, 2003; Edinger et al, 2008; Haimov, Hanuka, y Horowitz, 2008; Schneider et al, 2004), memoria operativa o funciones ejecutivas (Haimov et al, 2008; Varkevisser y Kerkhof, 2005).

Por otro lado, en siete de estos estudios no se han hallado diferencias significativas en cuanto a rendimiento cognitivo entre sujetos con insomnio y sujetos control (Altena et al, 2008b; Backhaus et al, 2006; Nissen et al, 2006; Orff et al, 2007; Varkevisser et al, 2007) o al comparar a los insomnes con los datos normativos de las pruebas (Göder et al, 2007; Semler y Harvey, 2006). De ellos, tres eran estudios diseñados para examinar la consolidación de la memoria durante el sueño, los cuales revelaron una peor consolidación de la memoria declarativa (Backhaus et al, 2006; Göder et al, 2007) y de la memoria procedimental (Backhaus et al, 2006; Göder et al, 2007; Nissen et al, 2006) durante el sueño en los sujetos con insomnio, sin mostrar éstos un rendimiento significativamente peor antes de dormir que los controles (Backhaus et al, 2006; Nissen et al, 2006) o respecto a los datos normativos (Göder et al, 2007).

Los otros cuatro estudios “negativos” no encontraron alteraciones significativas en los sujetos con insomnio comparados con los sujetos control en tareas de vigilancia (Orff et al, 2007; Varkevisser et al, 2007), velocidad psicomotora (Orff et al, 2007; Varkevisser et al, 2007), atención (Orff et al, 2007), aprendizaje verbal y memoria (Orff et al, 2007), memoria operativa y funciones ejecutivas (Altena et al, 2008b; Orff et al, 2007; Varkevisser et al, 2007). Semler y Harvey (2006), al comparar las puntuaciones en este tipo de tareas con los datos normativos para la edad y el nivel educativo de su grupo de insomnes, no encontraron un rendimiento fuera de lo normal.

Tabla 7.2. Resumen de los estudios neuropsicológicos más recientes* en sujetos con insomnio

Autores	Pruebas de rendimiento cognitivo utilizadas	n/n	Resultados	Medidas objetivas
Bastien et al, 2003b	Velocidad Psicomotora (DSST, PPT, TMT-A, TMT-B, W4C, TR simple); Atención/concentración (DSF; DSB); Memoria Verbal y Visual (WMS-R); Funciones Ejecutivas (WCST)	20/20	↓DSF; ↓DSB	↓ES; ↓TTS
Edinger et al, 2003	TR simple; CPT; SAT	33/35	↓TR; ↓SAT	↓ES; ↑TDDCS; ↓SD
Schneider et al, 2004	Alerta (CFF); Atención Selectiva (RPM-V)	10/10	↓CFF; ↓RPM-V	↓ES; ↓TTS
Varkevisser y Kerkhof, 2005	Vigilancia (VDT); Control Motor (TR sencilla); Memoria Operativa (2-back)	11/13	↓VDT; ↓TR; ↓2-back	↓ES; ↓TTS; ↑TC
Semler y Harvey, 2006	ROCFT (copia y recuerdo); DSST; AVLT; COWAT; DSF; DSB; PASAT	51/0	= datos normativos	↓TTS
Nissen et al, 2006	Consolidación durante el sueño de memoria procedimental (MTT)	7/7	=MTT antes; ↓MTT después sueño	↓ES(tendencia)
Backhaus et al, 2006	Consolidación durante el sueño de memoria declarativa (WPAT) y procedimental (MTT)	16/13	=MTT antes; =WPAT antes; ↓WPAT después sueño	↓ES; ↓TTS; ↑Cortisol
Haimov et al, 2007	Procesamiento visual (TR global/local; Interferencia global/local)	11/11	↓TR; ↑Interferencia	↓ES; ↓TTS; ↑TDDCS
Rayman y VanSomeren, 2007	PVT (TR simple)	8/8	↓PVT	↑TC
Varkevisser et al, 2007	Vigilancia (VDT); Control Motor (TR sencilla); Memoria Operativa (2-back)	39/20	=VDT, TR, 2-back	=Cortisol
Göder et al, 2007	Consolidación durante el sueño de memoria declarativa (ROCFT) y procedimental (MTT)	42/0	↓ ROCFT después; ↓MTT después sueño	ES (55-98%)
Orff et al, 2007	Velocidad Psicomotora (DSST; TMT); Atención (SCWT, DSF, DSB, BTA, LNS, AS); Aprendizaje verbal y Memoria (HVLT); Fluidez Verbal (COWAT)	32/17	=	=ES
Haimov et al, 2008	MindFit Test	35/64	↓(todas)	N/I
Edinger et al, 2008	TR simple; CPT; SAT	79/84	↓TR; ↓SAT	↓ES; ↑TDDCS; ↑MSLT
Altena et al, 2008a	Vigilancia (TR sencilla; TR compleja)	25/13	=TRsimple; ↓TRcomplejo	N/I
Altena et al, 2008b	Fluidez verbal (PVF; SVF)	21/12		N/I

Tabla 7.2. Continuación. Leyenda.

Nota: *publicados entre 2001 y 2010. Abreviaturas: n/n = numero de sujetos insomnes / controles, respectivamente; ↓ = rendimiento significativamente peor en los insomnes que en los controles; N/I = medidas objetivas de sueño u otro parámetro fisiológico no incluidas;

Pruebas de rendimiento cognitivo utilizadas: AS = Atención Sostenida medida mediante TR; AVLTL = *Rey Auditory-Verbal Learning Test*; BTA = *Brief Test of Attention*; CFF = *Critical Flicker Fusion test*; COWAT = *Controlled Oral Word Association Test*; CPT = *Continuous Performance Test*; DSB = *Digit Span Backwards*; DSF = *Digit Span Forward*; DSST = *Digit Symbol Substitution Test*; HVLT = *Hopkins Verbal Learning Test*; LNS = *Letter-Number Sequencing Subtest*; MTT = *Mirror Tracing Task*; MindFit Test = incluye tareas de *span* de memoria, asignación atencional, estimación del tiempo, funcionamiento ejecutivo, e integración visual y semántica; PASAT = *Paced Auditory Addition Test*; PPT = *Purdue Pegboard Task*; PVF = *Phonemic Verbal Fluency*; PVT = *Psychomotor Vigilance Test*; RPM-V = *Visualization Subtest of the Repetitive Psychometric Tests*; ROCFT = *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*; SAT = *Switching Attention Test*; SCWT = *Stroop Color and Word Test*; SVF = *Semantic Verbal Fluency*; TMT = *Trail Making Test*; TR = tiempo de reacción; VDT = *Vigilance Detection Test*; WCST = *Wisconsin Card Sorting Test*; WMS-R = *Wechsler Memory Scale-Revised*; WPTA = *Word-Pair Associates Task*; W4C = *Wilkinson's 4 choice*;

Medidas objetivas: ES = Eficiencia de Sueño; MSLT = *Multiple Sleep Latency Test*; SD = Sueño Delta; TC = Temperatura Corporal; TDDCS = Tiempo Despierto Después del Comienzo del Sueño; TTS = Tiempo Total de Sueño.

En resumen, los estudios realizados en los últimos 10 años parecen indicar que, al menos en algunos sujetos, existirían alteraciones neuropsicológicas atribuibles al insomnio crónico. Sin embargo, la inconsistencia metodológica y la falta de coherencia de los hallazgos obtenidos no permiten concluir cuáles son las funciones cognitivas que están alteradas en los sujetos con insomnio crónico.

7.4.3. Cuestiones sin resolver y nuevas propuestas

Tras revisar en el apartado anterior los estudios más recientes sobre el rendimiento cognitivo en sujetos con insomnio, hemos observado que en un alto porcentaje de los estudios se ha encontrado una disminución del rendimiento en, al menos, una tarea cognitiva. Sin embargo, dada la inconsistencia de los resultados de estos estudios, es necesario realizar más investigaciones para poder determinar si las funciones cognitivas están realmente afectadas en el insomnio crónico y, en particular, cuáles son los factores que producirían dichas alteraciones. En especial, se necesita examinar el papel de los factores fisiológicos y cognitivo-emocionales en el rendimiento cognitivo de los insomnes, aplicar pruebas neuropsicológicas estandarizadas ampliamente utilizadas en la práctica clínica, y reclutar muestras de sujetos lo suficientemente grandes.

Por ejemplo, los autores de los dos estudios más recientes (Altena et al, 2008a; Edinger et al, 2008) han sugerido que utilizar pruebas que implican una mayor dificultad cognitiva puede desvelar alteraciones cognitivas significativas en los sujetos con insomnio crónico. Así, en el estudio de Altena y colaboradores (2008a), se observó que los insomnes tenían un rendimiento similar al de los sujetos control en una tarea de tiempo de reacción sencilla, mientras que presentaban alteraciones significativas en una tarea de tiempo de reacción más compleja.

Asimismo, en el estudio de Edinger y colaboradores (2008) no se hallaron en los insomnes diferencias significativas en una tarea de ejecución continua, y sólo en una de las variables de la tarea de tiempo de reacción sencilla, pero sí en la prueba que evaluaba atención alternante (tato en la dirección y como en el lado hacia el que se debía dirigir alternativamente la atención). Por ello, los estudios futuros deberían utilizar una cantidad suficiente de pruebas neuropsicológicas que permita examinar el rendimiento tanto en tareas sencillas como en tareas complejas que exijan cierto grado de control en el procesamiento de la información.

Como se comentó en el apartado anterior, recientemente se han criticado las revisiones sistemáticas realizadas hasta la fecha así como los estudios que las han conformado por no delimitar correctamente los procesos cognitivos evaluados ni tener un modelo en que basarse (Shekleton et al, 2010). Como se puede observar en la Tabla 7.2, la agrupación de procesos cognitivos y de pruebas utilizadas para evaluarlos realizada por Fulda y Schulz (2001) no sólo puede llevar a confusiones conceptuales importantes sino también a problemas metodológicos. Así, en algunos estudios posteriores a dicha revisión (p.ej., Bastien et al, 2003; Orff et al, 2007) se agruparon pruebas muy diferentes (p.ej., la prueba de Stroop color-palabra, dígitos directos, dígitos inversos, test de atención breve, o de secuenciación de letras y números) de modo que constituyeran un único factor neuropsicológico (p.ej., “atención”).

Por ello, Shekleton y colaboradores (2010) propuesto una nueva clasificación que agrupa los estudios neuropsicológicos más importantes realizados en sujetos con insomnio de acuerdo a determinados procesos cognitivos. Esta clasificación por procesos cognitivos, que se presenta en la Tabla 7.3, se fundamenta en la metodología que proponen Mirsky y colaboradores (1991).

Tabla 7.3. Alteraciones neuropsicológicas en sujetos con insomnio clasificadas por procesos cognitivos

Autores	Proceso cognitivo y prueba	n/n	Hallazgo
<i>Velocidad de procesamiento</i>			
Mendelson et al, 1984	PPT y FTT	10/10	↓FTT
Schneider-Helmert, 1987	LT y DSST	9/16	↓LTT
Broman et al, 1992	FTT	20/20	
Bonnet y Arand, 1995	DSST	10/10	
Hauri, 1997	DSST	26/26	
Vignola et al, 2000	PPT, TMT-A y DSST	20/20	
Orff et al, 2007	TMT-A y DSST	32/17	
<i>Atención sostenida</i>			
Mendelson et al, 1984	CPT	10/10	
Schneider-Helmert, 1987	TR vigilancia	16/16	↓W4C
Bonnet y Arand, 1995	TR vigilancia	10/10	
Hauri, 1997	TR vigilancia	26/26	
Schneider et al, 2004	CFE	10/10	↓CFE
Varkevisser y Kerkhof, 2005	VDT	11/13	↓Vigilancia
Rayman y VanSomeren, 2007	PVT	8/8	↓PVT
Orff et al, 2007	TR vigilancia	32/17	
Altena et al, 2008a	TR sencilla y compleja	25/13	↓Compleja
<i>Atención focalizada</i>			
Mendelson et al, 1984	TR sencilla	10/10	
Schneider-Helmert, 1987	Detección de palabras	16/16	
Broman et al, 1992	TR sencilla	20/20	
Hauri, 1997	TR sencilla y DSF	26/26	↓TR; ↓DSF
Edinger et al, 1997	TR sencilla y CPT	30/32	↓CPT
Vignola et al, 2000	DSF	20/20	↓DSF
Edinger et al, 2000	TR sencilla y CPT	27/31	
Varkevisser y Kerkhof, 2005	TR sencilla	11/13	↓TR
Backhaus et al, 2006	TR sencilla y Go-no-Go	16/16	
Orff et al, 2007	DSF y BTA	32/17	
Edinger et al, 2008	TR sencilla y CPT	79/84	↓TR
<i>Atención alternante</i>			
Edinger et al, 1997	SAT	23/24	↓SAT
Hauri, 1997	TR compleja y DAT	26/26	↓TR
Edinger et al, 2000	SAT	27/31	↓SAT
Vignola et al, 2000	W4C	20/20	
Scheinder et al, 2004	RPM-V	10/10	↓RPM-V
Edinger et al, 2008	SAT	79/84	↓SAT
<i>Memoria operativa</i>			
Schneider-Helmert, 1987	Adición con 2 dígitos	16/16	
Bonnet y Arand, 1995	MST	10/10	↓MST
Vignola et al, 2000	DSB y TMT-B	20/20	↓DSB
Varkevisser y Kerkhof, 2005	2-back	11/13	↓2-back
Orff et al, 2007	DSB, LNS y TMT-B	32/17	
<i>“Funciones ejecutivas”</i>			
Mendelson et al, 1984	SVF	10/10	↓SVF
Schneider-Helmert, 1987	Razonamiento lógico	16/16	↓RL
Bonnet y Arand, 1995	Lectura	10/10	
Vignola et al, 2000	WCST	20/20	
Orff et al, 2007	COWAT	32/17	
Altena et al, 2008b	PVF y SVF	21/12	

Tabla 7.3. Continuación. Leyenda.

Abreviaturas: n/n = numero de sujetos insomnes / controles, respectivamente; ↓ = rendimiento significativamente más bajo en los sujetos con insomnio que en los sujetos control; BTA = *Brief Test of Attention*; CFF = *Critical Flicker Fusion test*; COWAT = *Controlled Oral Word Association Test*; CPT = *Continuous Performance Test*; DSB = *Digit Span Backwards*; DAT = *Divided Attention Test*; DSF = *Digit Span Forward*; DSST = *Digit Symbol Substitution Test*; FTT = *Finger Tapping Task*; HVLT = *Hopkins Verbal Learning Test*; LNS = *Letter-Number Sequencing Subtest*; LTT = *Line Tracing Task*; MST = *Memory and Search Task*; MTT = *Mirror Tracing Task*; PPT = *Purdue Pegboard Task*; PVF = *Phonemic Verbal Fluency*; PVT = *Psychomotor Vigilance Test*; RPM-V = *visualization subtest of the Repetitive Psychometric Tests*; ROCFT = *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*; SAT = *Switching Attention Test*; SCWT = *Stroop Color and Word Test*; SVF = *Semantic Verbal Fluency*; TMT = *Trail Making Test*; TR = tiempo de reacción; VDT = *Vigilance Detection Test*; WCST = *Wisconsin Card Sorting Test*; WMS-R = *Wechsler Memory Scale-Revised*; WPTA = *Word-Pair Associates Task*; W4C = *Wilkinson's 4 choice*. (Modificada de Shekleton et al (2010) *Sleep Medicine Reviews*, 14, 47-60).

En la Tabla 7.3 se puede observar que, siguiendo esta clasificación por procesos, la mayoría de estudios neuropsicológicos realizados en sujetos con insomnio se han centrado en evaluar los distintos componentes de la atención, en detrimento de los componentes de velocidad de procesamiento de la información y de control ejecutivo.

Los estudios que han evaluado la velocidad de procesamiento de la información han utilizado en su mayoría pruebas que implican velocidad psicomotora. Casi todos los estudios, excepto dos (los de Mendelson et al, 1984 y Schneider-Helmert, 1987) no han encontrado diferencias significativas en estas pruebas entre los sujetos con insomnio y los sujetos control (Bonnet y Arand, 1995; Broman et al, 1992; Hauri, 1997; Orff et al, 2007; Vignola et al, 2000;). De los estudios que han utilizado pruebas de sustitución de símbolos (p.ej., DSST), la mayoría no ha hallado diferencias significativas entre el grupo de sujetos con insomnio y el grupo de sujetos control (Bonnet y Arand, 1995; Hauri, 1997; Orff et al, 2007; Vignola et al, 2000;), siendo un estudio la única excepción (Schneider-Helmert, 1987).

Por otro lado, algunos estudios han hallado un peor rendimiento en tareas de atención sostenida, o capacidad para mantener la vigilancia durante un periodo determinado de tiempo (Mirsky et al, 1991), en los sujetos con insomnio (Altena et al, 2008a; Raymann y VanSomeren, 2007; Schneider et al, 2004; Schneider-Helmert, 1987; Varkevisser y Kerkhof, 2005) mientras que otros no han podido replicar este hallazgo (Bonnet y Arand, 1995; Hauri, 1997; Mendelson et al, 1984; Orff et al, 2007). Cabe resaltar que algunos estudios que sí hallaron diferencias significativas incluían en su paradigma atencional estímulos de distracción (Altena et al, 2008a; Hauri, 1997; Varkevisser y Kerkhof, 2005). De hecho, en el estudio de Altena y colaboradores (2008a) los sujetos con insomnio rindieron adecuadamente en la tarea de vigilancia sencilla pero mostraron alteraciones en la más compleja.

En gran parte de los estudios no se han hallado diferencias significativas en cuanto a tiempos de reacción en tareas de atención focalizada (entendida ésta como la capacidad de seleccionar la información para su posterior procesamiento, dejándose de atender a otros estímulos (Mirsky et al, 1991), entre sujetos con insomnio y sujetos control (Backhaus et al, 2006; Broman et al, 1992; Edinger et al, 2000; Edinger et al, 2008; Mendelson et al, 1984; Orff et al, 2007; Schneider-Helmert, 1987; Varkevisser y Kerkhof, 2005;), salvo tres excepciones (Edinger et al, 1997; Hauri, 1997; Vignola et al, 2000).

Por otro lado, la mayoría de estudios que han utilizado algún tipo de tarea para evaluar la atención alternante, es decir, la habilidad para cambiar de forma flexible el foco atencional (Mirsky et al, 1991) han hallado alteraciones en los sujetos con insomnio (Edinger et al, 1997; Edinger et al, 2000; Edinger et al, 2008; Hauri, 1997; Schneider et al, 2004). Sin embargo, tres de estos estudios “positivos” fueron realizados

por el mismo grupo de investigación con una misma muestra en la que se han ido incluyendo más sujetos a lo largo del tiempo.

Además, los estudios que han evaluado la capacidad de los insomnes y de los sujetos control para mantener y manipular la información, es decir, la memoria operativa, han utilizado por lo general tareas de repetición inversa (ver Tabla 7.3). De los cinco estudios realizados hasta la fecha, tres de ellos han hallado alteraciones en pruebas de memoria operativa en los insomnes (Bonnet y Arand, 1995; Varkevisser y Kerkhof, 2005; Vignola et al, 2000).

Finalmente, la propuesta de Shekleton y colaboradores (2010) ha agrupado una serie de pruebas bajo el factor genérico de “funciones ejecutivas” para incluir aquellas tareas que implican planificación, razonamiento y control de la interferencia. Ninguno de los estudios existentes ha hallado diferencias significativas entre los sujetos con insomnio y los sujetos control (Altena et al, 2008b; Bonnet y Arand, 1995; Mendelson et al, 1984; Orff et al, 2007; Schneider-Helmert, 1987; Vignola et al, 2000).

En resumen, de los datos recogidos en la Tabla 7.3 se puede deducir que tareas que implican atención sostenida (pero que requieren que el sujeto elija una respuesta), atención alternante o memoria operativa podrían ser sensibles a la hora de detectar alteraciones cognitivas en, al menos, algunos sujetos con insomnio.

7.5. Rendimiento cognitivo y medidas objetivas del sueño en el insomnio

La gran mayoría de los estudios revisados en los apartados anteriores han pasado por alto las características fisiológicas de los sujetos con insomnio que participaron en ellos. En varios de los estudios presentados en la Tabla 7.3, ya tengan resultados positivos o negativos, se encontró o bien que los insomnes dormían objetivamente peor que los controles, o bien que existía una relación significativa entre las medidas

objetivas de sueño y el rendimiento cognitivo (Bonnet y Arand, 1995; Edinger et al, 2000; Edinger et al, 2008; Hauri, 1997; Orff et al, 2007; Scheinder et al, 2004; Varkevisser y Kerkhof, 2005; Vignola et al, 2000;). De hecho, aunque muchos de los estudios revisados basaron el diagnóstico de los sujetos en criterios subjetivos y utilizaron medidas objetivas, como la PSG, para evaluar las características del sueño nocturno de los sujetos con insomnio, ninguno de ellos ha discutido sus hallazgos en relación a dichas características fisiológicas de los sujetos.

Una rápida lectura de la Tabla 7.2 (en la que hemos revisado e incluido intencionadamente los resultados de las medidas fisiológicas obtenidas en los estudios más recientes) pone de manifiesto que una diferencia importante entre los estudios que sí muestran al menos una alteración cognitiva en los sujetos con insomnio y aquellos cuyos resultados fueron totalmente negativos es que mientras que en los primeros los insomnes mostraban un sueño objetivamente alterado (Bastien et al, 2003b; Edinger et al, 2003; Edinger et al, 2008; Haimov et al, 2007; Schneider et al, 2004; Varkevisser y Kerkhof, 2005) o índices de hiperactivación fisiológica (Raymann y VanSomerén, 2007), en los segundos, o bien el sueño objetivo de los insomnes era similar al de los controles (Orff et al, 2007; Varkevisser et al, 2007), o bien no mostraban una hiperactivación fisiológica (Varkevisser et al, 2007). En cuatro de los estudios revisados no se registraron medidas objetivas de sueño ni de otro parámetro fisiológico (Altena et al, 2008a; Altena et al, 2008b; Haimov et al, 2008; Semler y Harvey, 2006).

El ejemplo más claro de este hecho se encuentra en los dos estudios realizados por el mismo grupo de investigación. En el estudio de Varkevisser y Kerkhof (2005), en el que se hallaron alteraciones significativas en tareas que, según los autores, evaluaban vigilancia, control motor y memoria operativa, los insomnes presentaban índices de hiperactivación fisiológica (tales como una corta duración de sueño –medida mediante

PSG– y una excesiva temperatura corporal –medida mediante un termistor rectal–). Por el contrario, en el estudio posterior de Varkevisser y colaboradores (2007), realizado con una muestra más grande de sujetos con insomnio crónico que la del anterior estudio, los autores no hallaron diferencias significativas en las mismas tareas de vigilancia, control motor y memoria operativa. Los insomnes de este segundo estudio no presentaron índices de hiperactivación fisiológica, tales como una duración normal de sueño, medida mediante actigrafía y una actividad normal del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS), medida mediante cortisol salivar.

Un hallazgo interesante de uno de los estudios en el que se manipulaba experimentalmente el nivel de temperatura corporal de los sujetos fue que una mayor temperatura corporal inducida en los sujetos con insomnio producía mayores tiempos de reacción en una prueba de vigilancia psicomotora (Raymann y Van Someren, 2007). Los autores del estudio interpretaron este hallazgo como indicativo del posible efecto de la hiperactivación fisiológica sobre el rendimiento cognitivo. De hecho, este hallazgo experimental coincide con la observación de que los estudios que han demostrado que la existencia (Varkevisser y Kerkhof, 2005) o ausencia (Varkevisser et al, 2007) de hiperactivación fisiológica se asocia con la presencia o ausencia de alteraciones cognitivas, respectivamente. Esto apoyaría la hipótesis de que la hiperactivación fisiológica sería la causa tanto de las alteraciones objetivas del sueño como de alteraciones del funcionamiento diurno.

De los estudios revisados, cuatro han examinado además la posible relación entre el rendimiento cognitivo y los parámetros objetivos del sueño nocturno en los sujetos con insomnio. Así, tanto los estudios que han hallado alteraciones cognitivas (Bastien et al, 2003b; Edinger et al, 2003; Edinger et al, 2008) como los que no las han hallado (Orff et al, 2007), han demostrado una relación significativa entre el sueño

nocturno (p.ej., la eficiencia del sueño) y el rendimiento en tareas de velocidad de procesamiento (Bastien et al, 2003b; Orff et al, 2007) y de respuesta (Edinger et al, 2003; Edinger et al, 2008), atención sostenida, memoria visual, memoria operativa (Bastien et al, 2003b) y atención alternante (Edinger et al, 2003; Edinger et al, 2008). Es decir, en estos estudios una menor eficiencia del sueño en el grupo con insomnio crónico tendían a correlacionar con un peor rendimiento cognitivo.

Por otro lado, los estudios que han examinado la consolidación del aprendizaje durante el sueño en sujetos con insomnio parecen apoyar también el posible papel del sueño objetivo en el rendimiento cognitivo. Los tres estudios realizados sobre este tema han demostrado que los parámetros objetivos del sueño (medidos mediante PSG) se relacionan significativamente con el grado de consolidación de la memoria procedimental (Backhaus et al, 2006; Göder et al, 2007; Nissen et al, 2006) y de la memoria declarativa (Backhaus et al, 2006; Göder et al, 2007) en sujetos con insomnio. Es decir, los sujetos que dormían mejor –objetivamente– la noche “de consolidación” del aprendizaje presentaban un mejor rendimiento al día siguiente en la tarea que habían aprendido el día anterior. Además, estos estudios han aportado más datos (Stickgold, 2005) de que el sueño no-REM se asocia específicamente con la consolidación de la memoria declarativa (Backhaus et al, 2006; Göder et al, 2007), mientras que el sueño REM se asocia con la consolidación de la memoria procedimental (Backhaus et al, 2006; Nissen et al, 2006).

Desde el punto de vista del *modelo de la hiperactivación*, las alteraciones de la consolidación de la memoria durante el sueño se producirían como consecuencia de una excesiva activación fisiológica que alteraría los procesos fisiológicos normales que se dan durante el sueño no-REM y el sueño REM, procesos que están implicados en la consolidación de la memoria declarativa y la procedimental, respectivamente (Riemann

et al, 2010). Según esta hipótesis, el grado de hiperactivación (p.ej., hipercortisolemia y alteración objetiva del sueño) existente en al menos algunos insomnes crónicos debería predecir las alteraciones en la consolidación de la memoria durante el sueño. Uno de estos estudios observó que no sólo el sueño objetivo presentaba una relación lineal con el grado de consolidación de la memoria, sino que además los niveles de cortisol plasmático durante el sueño también se relacionaban significativamente con el rendimiento al día siguiente (Backhaus et al, 2006). Es decir, los insomnes con niveles más bajos de cortisol durante el inicio y la primera mitad del sueño presentaban una mejor consolidación del material aprendido previamente.

En resumen, al igual que en el caso de la evidencia acerca de la relación entre la hiperactivación fisiológica y las medidas objetivas de sueño (revisada en el *Capítulo 4*), los estudios neuropsicológicos recientes en los que se han utilizado medidas objetivas de distintos parámetros fisiológicos, incluida la duración de sueño, parecen indicar que el rendimiento cognitivo de los insomnes también podría depender de si éstos presentan o no dicha hiperactivación fisiológica y, por tanto, una corta duración de sueño según medidas objetivas.

En investigaciones recientes se ha sugerido que la duración objetiva del sueño en el insomnio podría ser un indicador biológico fiable de la gravedad del trastorno. Específicamente, el insomnio con duración corta de sueño se ha asociado con un mayor riesgo de hipertensión (Vgontzas et al, 2009a) y de diabetes tipo 2 (Vgontzas et al, 2009b), así como con hiperactivación del eje HHS (Rodenbeck et al, 2003; Shaver et al, 2002; Vgontzas et al, 1998; Vgontzas et al, 2001a). Este último hallazgo sería particularmente importante para el estudio del rendimiento cognitivo ya que una hiperactividad del eje HHS se ha asociado con alteraciones neuropsicológicas (Lee et al,

2007; Lupien et al, 2005; Oei, Everaerd, Elzinga, van Well, y Bermond, 2006; Wang et al, 2005).

Se podría, por tanto, especular que los insomnes con duración corta de sueño serían los más proclives a presentar alteraciones en el rendimiento cognitivo. Uno de los objetivos del presente trabajo es contrastar dicha hipótesis, examinando los efectos de interacción entre el insomnio crónico y la duración objetiva del sueño sobre el rendimiento neuropsicológico de una amplia muestra de sujetos de la población general.

Capítulo 8

Estructura, Hipótesis y Objetivos

“Colorless green ideas sleep furiously”

Noam Chomsky

"Quadruplicity drinks procrastination"

Bertrand Russell

8.1. Estructura general

En este capítulo se ofrece una visión general de la estructura de la presente Tesis Doctoral y su contenido.

En los *Capítulos 1* al *7* hemos revisado los datos existentes acerca de distintos aspectos psicobiológicos y clínicos del insomnio crónico. Como se ha expuesto, muchos estudios experimentales han demostrado que el insomnio crónico se caracteriza por un estado de hiperactivación tanto fisiológica como cognitivo-emocional (Bonnet y Arand, 2010). Sin embargo, en los estudios realizados hasta la fecha no se ha podido explicar la gran cantidad de hallazgos contradictorios sobre distintos parámetros fisiológicos y psicológicos observados en muestras de sujetos con insomnio crónico. Por ejemplo, mientras que algunos estudios han demostrado una hiperactividad del sistema de respuesta al estrés (p.ej., hipercortisolemia) en sujetos con insomnio crónico (Rodenbeck et al, 2002; Vgontzas et al, 1998; Vgontzas et al, 2001b), otros estudios han hallado que estos sujetos no presentan niveles de cortisol distintos a los de los sujetos normales (Varkevisser et al, 2005; Varkevisser et al, 2007). Lo mismo puede decirse, por ejemplo, respecto a los estudios acerca del rendimiento cognitivo evaluado mediante pruebas neuropsicológicas estandarizadas (Edinger et al, 2008; Orff et al 2007). Por ello, no se conocen bien los mecanismos que podrían explicar la relación entre la queja de insomnio crónico y la existencia de determinadas alteraciones clínicas.

Los datos más recientes (Vgontzas et al, 2001b; Vgontzas et al, 2009a; Vgontzas et al, 2009b) sugieren que las medidas objetivas de la duración de sueño, como la polisomnografía (PSG), podrían ayudar a esclarecer dichas contradicciones, ya que basándose en ellas se podrían definir subtipos de insomnio crónico.

En el *Capítulo 9* presentamos la metodología general de los cuatro estudios a partir de los cuales hemos querido abordar esta hipótesis.

En el *Capítulo 10* se presentan los resultados de estos cuatro estudios. En el *estudio 1*, se analizan las características polisomnográficas y clínicas (nocturnas y diurnas) del insomnio crónico, y a continuación se estudian posibles diferencias en los dos subtipos de insomnio crónico, basados en la duración objetiva del sueño: el que presenta una “duración corta de sueño” y el que presenta una “duración normal de sueño”. En el *estudio 2* se examina la percepción distorsionada del sueño, entendida como la tendencia a subestimar la duración del sueño, en el insomnio crónico y sus subtipos. El *estudio 3* explora, en primer lugar, el perfil de personalidad registrado mediante el cuestionario de personalidad MMPI-2 en la misma muestra de sujetos con insomnio crónico y sus subtipos; y, en segundo lugar, mediante un diseño longitudinal, se explora la relación causal entre el insomnio crónico y la presencia de depresión a los 5 años de seguimiento de los sujetos. Luego, en el *estudio 4*, se examina el rendimiento neuropsicológico de sujetos con insomnio crónico y sus subtipos.

Por último, en el *Capítulo 11*, se discuten los datos de estos cuatro estudios y sus principales limitaciones metodológicas. La mayor parte de este capítulo se dedica a discutir las implicaciones teóricas y clínicas de los hallazgos de esta investigación.

8.2. Marco teórico e hipótesis

Los estudios realizados durante los últimos 30 años que han evaluado la actividad de distintos sistemas fisiológicos, incluyendo al sistema nervioso central, al sistema neurovegetativo, al sistema simpático y al eje HHS, el índice metabólico corporal y cerebral, y al sistema inmunitario, han sugerido que (1) el insomnio crónico es un trastorno por hiperactivación fisiológica presente durante las 24 horas y (2) que el insomnio crónico y la privación de sueño son dos estados biológicamente diferentes.

Basándose en los hallazgos de estos estudios, Vgontzas y colaboradores (2001b) han sugerido que en el insomnio crónico (1) la hiperactivación fisiológica es directamente proporcional al grado de alteración objetiva del sueño, y (2) que las medidas objetivas de la duración del sueño podrían ser un indicador biológico de la gravedad del insomnio crónico. Por ejemplo, la activación crónica del eje HHS implicaría que los insomnes crónicos no sólo tienen más riesgo de padecer trastornos mentales, tales como ansiedad o depresión, sino también de padecer la morbilidad médica que suele asociarse a dicha activación (p.ej., problemas cardio-metabólicos).

Tan sólo tres estudios hasta la fecha han demostrado que la duración objetiva del sueño en el insomnio crónico sea un indicador de su gravedad biológica. En éstos se ha observado que el insomnio crónico con duración corta del sueño se asocia con hipercortisolemia (Vgontzas et al, 2001b) y con un mayor riesgo de padecer hipertensión (Vgontzas et al 2009a) y diabetes tipo 2 (Vgontzas et al 2009b), mientras que el insomnio crónico con duración normal del sueño no parece asociarse significativamente con estos riesgos.

Si el insomnio crónico con duración corta del sueño representa un subtipo de insomnio con mayor activación fisiológica y mayor gravedad biológica, éste debería presentar también características clínicas, polisomnográficas, psicopatológicas y neuropsicológicas acordes con ello. Sin embargo, éstas características aún no se han estudiado, ni en este subtipo de insomnio crónico ni en aquel con duración normal de sueño. La hipótesis principal de esta Tesis sostiene, por tanto, que la duración objetiva de sueño es un indicador de la gravedad biológica del insomnio crónico, pudiendo definirse dos subtipos del trastorno que diferirían en su asociación con índices objetivos de alteración del sueño nocturno y del funcionamiento diurno.

8.3. Objetivos

El objetivo general de este trabajo es contribuir al conocimiento de la relación entre el insomnio crónico, las medidas objetivas de sueño, y las características clínicas, polisomnográficas, psicopatológicas y neuropsicológicas del trastorno. También se pretende integrar los datos objetivos con los subjetivos, estudiando la estimación subjetiva que hacen los sujetos de la duración de su sueño, de las dificultades para iniciar o mantener el sueño, o de la repercusión del problema de sueño en su funcionamiento diurno.

El objetivo del *estudio 1* es discriminar, a nivel objetivo y subjetivo, los dos subtipos de insomnio crónico, basados en medidas objetivas del sueño, a partir del análisis de sus características polisomnográficas y clínicas (nocturnas y diurnas) en una muestra de adultos de la población general de la que procederán a su vez las muestras de los estudios siguientes.

En el *estudio 2* pretendemos evaluar si los dos subtipos de insomnio crónico subestiman la duración de su sueño en igual grado o si ésta es una característica de un subtipo determinado de sujetos con insomnio crónico. Este es un tema polémico, ya que la mala percepción del sueño es considerada por unos autores una característica de todos los insomnes crónicos (cfr. DSM-IV-TR) y por otros una categoría diagnóstica aparte que sólo representa al 5 por ciento de todos ellos (cfr. ICSD-2).

El *estudio 3* tiene dos objetivos complementarios. Por un lado, estudiar el perfil de personalidad (evaluado mediante el MMPI-2) en los subtipos de insomnio crónico, basados en medidas objetivas del sueño, y, por otro, examinar el riesgo de depresión de estos subtipos y el posible papel mediador de los factores psicológicos (el grado de ajuste psicológico/de personalidad, evaluado mediante el MMPI-2) en dicho riesgo.

Revisando la literatura se observa que existe una alta consistencia y especificidad del perfil MMPI en muestras clínicas de insomnes crónicos (Edinger et al, 1988; Kales et al, 1976; Kales et al, 1983; Tsushima y Ingolfssdottir, 2004; van de Laar et al, 2010). Sin embargo, en ningún estudio se han examinado dichos perfiles en distintos subtipos de insomnio basados en la duración objetiva del sueño. Dado que en estudios previos se ha encontrado que el insomnio crónico con duración corta del sueño presenta una mayor morbilidad médica (Vgontzas et al, 2009a; Vgontzas et al, 2009b), queremos investigar si dicho subtipo de insomnio se asocia estrechamente con el desarrollo de depresión.

Por último, el objetivo del *estudio 4* es examinar la relación entre los dos subtipos de insomnio crónico y el rendimiento neuropsicológico. Dado que la literatura existente sobre el tema es extremadamente contradictoria, no se esperan encontrar alteraciones neuropsicológicas significativas si los insomnes crónicos se definen únicamente conforme a la queja subjetiva. Sin embargo, si efectivamente el insomnio crónico con duración corta del sueño es más grave desde el punto de vista biológico, es de esperar que se asocie con un peor rendimiento cognitivo cuando éste se evalúa mediante pruebas estandarizadas.

En la Tabla 8.4 se presenta un resumen de las características de los estudios realizados, explicitando los objetivos específicos, el diseño y la muestra utilizada; así como, la contribución específica de cada estudio al conocimiento del insomnio crónico.

Resumen de las características de los estudios del presente trabajo

Estudio	Objetivos	Diseño	Muestra	Contribución
<p>1) <i>Características clínicas y polisomnográficas del insomnio crónico</i></p>	<p>1) Estudiar las características PSG del insomnio crónico 2) Estudiar posibles diferencias PSG entre los subtipos de insomnio crónico 3) Estudiar las características clínicas nocturnas y diurnas de los subtipos de insomnio crónico</p>	Transversal de dos factores (2X2)	161 insomnes crónicos y 766 controles de la población general	Este estudio contribuye a la literatura sobre el insomnio crónico al demostrar que los insomnes crónicos se distribuyen en un 50% entre los subgrupos de “duración normal de sueño” y “duración corta de sueño” basados en la PSG. Ambos subtipos no difieren entre sí en la profundidad objetiva del sueño pero sí lo hacen en las quejas subjetivas de sueño no reparador y de repercusión sobre el funcionamiento diurno.
<p>2) <i>Duración subjetiva y percepción distorsionada del sueño en el insomnio crónico</i></p>	<p>1) Examinar si el insomnio crónico se asocia exclusivamente con una subestimación de la duración de sueño 2) Estudiar si existen diferencias en el grado o dirección de la estimación de sueño entre los subtipos de insomnio crónico</p>	Transversal de dos factores (2X2)	109 insomnes crónicos y 594 controles de la población general	Este estudio demuestra que la infraestimación de la duración de sueño es muy prevalente en el “insomnio crónico con duración normal de sueño”; no siendo la duración subjetiva de sueño un índice fiable para discriminar a los dos subtipos de insomnio crónico.
<p>3) <i>Perfiles de personalidad y psicopatología en el insomnio crónico</i></p>	<p>1) Examinar los perfiles MMPI-2 en el insomnio crónico y sus subtipos 2) Estudiar la relación longitudinal del insomnio crónico y sus subtipos con la depresión 3) Examinar el papel mediador de los factores psicológicos en el desarrollo de depresión</p>	Transversal de dos factores (2X2) y longitudinal (5 años de seguimiento)	113 insomnes crónicos y 588 controles de la población general	Este estudio demuestra que los subtipos de insomnio crónico basados en medidas objetivas de duración de sueño difieren en sus perfiles MMPI-2. Además, muestra que los “insomnes crónicos con duración corta de sueño” presentan un mayor riesgo de desarrollar depresión, desempeñando los factores psicológicos un papel mediador en el desarrollo de depresión en el subtipo con “duración normal de sueño”.
<p>4) <i>Rendimiento neuropsicológico en el insomnio crónico</i></p>	<p>1) Estudiar el rendimiento cognitivo mediante pruebas objetivas en el insomnio crónico 2) Examinar si los subtipos de insomnio crónico difieren en su rendimiento cognitivo</p>	Transversal de dos factores (2X2)	116 insomnes crónicos y 562 controles de la población general	Este estudio demuestra que los “insomnes crónicos con duración corta de sueño” presentan un peor rendimiento neuropsicológico, especialmente en aquellas tareas que evalúan velocidad de procesamiento y atención alternante.

Abreviaturas: PSG = polisomnografía; MMPI-2 = versión 2 del *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*.

Capítulo 9

Material y Métodos

*“Golgi y Cajal utilizaron la misma técnica,
pero diferente metodología”*

Alberto Rábano Navas

9.1. Diseño

Los estudios presentados en esta Tesis se realizaron a partir de los datos pertenecientes a la cohorte epidemiológica de “Penn State” (*“Penn State Sleep Cohort”*), la cual tiene dos fases transversales y una tercera longitudinal. El objetivo primario de esta cohorte era establecer la distribución por edades y la gravedad del síndrome de apnea del sueño (Bixler et al, 1998; Bixler et al, 2000; Bixler et al, 2001; Bixler et al, 2005; Ten Have y Bixler, 1997; Vgontzas et al, 2001c; Vgontzas et al, 2008). Posteriormente, se abre la línea de investigación referida al insomnio crónico con un estudio de prevalencia (Bixler et al, 2002) y con los estudios (Vgontzas et al, 2009a; Vgontzas et al, 2009b) que marcan las líneas dentro de las que se sitúan los trabajos de esta Tesis.

En la primera fase (fase 1) del estudio de cohorte se seleccionó de forma aleatoria una muestra de mujeres y hombres adultos, mayores de 20 años, de los condados de Dauphin y Lebanon (Pensilvania, Estados Unidos de América). A partir de los números de teléfono, y utilizando el procedimiento de marcado aleatorio en dos fases de Mitofsky-Waksberg (Waksberg, 1978), se realizó una entrevista telefónica. Para seleccionar la mujer o el hombre de cada casa que iba a ser entrevistado se utilizó el procedimiento clásico de Kish (Kish, 1965). Así, se realizaron entrevistas telefónicas a 4.364 hombres y 12.219 mujeres (16.583 en total), lo que supuso un tasa de respuesta de un 73.5% y un 74.1%, respectivamente. El cuestionario utilizado en esta entrevista telefónica incluía información básica acerca de datos sociodemográficos y de sueño (ver 9.3.1. *Entrevista, cuestionario y exploración física*).

En la segunda fase del estudio (fase 2) se seleccionó una submuestra de 1.741 individuos (741 hombres y 1.000 mujeres) de la muestra anterior, que fue entrevistada por teléfono (16.583), para ser estudiados en el laboratorio de sueño. La tasa de

respuesta para la fase 2 fue de un 67.8% para los hombres y de un 65.8% para las mujeres. A cada sujeto seleccionado para la evaluación en el laboratorio se le realizó una historia clínica y una exhaustiva exploración física que incluyó el registro polisomnográfico. Además, se contrastó que la submuestra de 1.741 sujetos que fueron evaluados en el laboratorio de sueño no fuese distinta de aquella contactada por teléfono pero no evaluada en el laboratorio de sueño (16.583) en términos de edad, índice de masa corporal (IMC), uso de medicación, y prevalencia de trastornos del sueño. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna de las variables (Bixler et al, 1998; Bixler et al, 2001; Bixler et al, 2002; Vgontzas et al, 2009a; Vgontzas et al, 2009b).

La tercera fase del estudio de cohorte (fase 3) consistió en un diseño longitudinal en el que se realizó un seguimiento a los 5 años para recolectar datos mediante cuestionario (ver 9.3.1. *Entrevista, cuestionario y exploración física*); es decir, a los 5 años de seguimiento los sujetos no volvieron a ser evaluados en el laboratorio de sueño. La duración exacta del seguimiento realizado en cada sujeto se calculó a partir del día en que se realizó la primera entrevista (fase 2) hasta la fecha en que se volvió a realizar la entrevista (fase 3). Un total de 1.361 sujetos pudieron ser re-evaluados mediante entrevista telefónica a los 5 años de seguimiento.

9.2. Sujetos

La muestra total disponible para los estudios presentados en esta Tesis fue de 1.741 sujetos, los cuales fueron clasificados en dos grupos: “insomnio crónico” y “buenos durmientes” (grupo control). Los criterios de inclusión para el grupo “insomnio crónico” fueron: 1) referir una queja de insomnio de una duración igual o mayor a 1 año, y 2) no tener apnea del sueño (ver 9.3.2. *Polisomnografía*). Un total de 161 sujetos

de los 1.741 cumplieron los criterios de insomnio crónico. Los criterios de inclusión para el grupo control (“buenos durmientes”) fueron: 1) no tener insomnio crónico, tal y como se ha definido anteriormente, 2) no ser un “mal durmiente” (ver 9.3.1. *Entrevista, cuestionario y exploración física*), y 3) no tener “excesiva somnolencia diurna” (ver 9.3.1. *Entrevista, cuestionario y exploración física*). Un total de 766 sujetos de los 1.741 cumplieron los criterios para el grupo control de “buenos durmientes”. De los restantes 814 sujetos que no cumplieron los criterios establecidos para pertenecer al grupo de insomnio crónico o de control, la mayoría de ellos ($n = 417$) lo hicieron por ser “malos durmientes” (ver 9.3.1. *Entrevista, cuestionario y exploración física*).

A partir de los datos de sueño obtenidos de forma objetiva mediante polisomnografía (ver 9.3.2. *Polisomnografía*), la muestra final compuesta por 927 sujetos insomnes crónicos ($n = 161$) y controles ($n = 766$) fue reagrupada en dos categorías basadas en la mediana del porcentaje de sueño, también denominado índice de eficiencia de sueño (ES), de la muestra total, que era de un 75% y que equivalía aproximadamente a 6 horas de sueño. Así, al grupo “duración normal de sueño” pertenecían aquellos sujetos que durmieron igual o mas de 6 horas en el laboratorio de sueño ($n = 500$) y al grupo “duración corta de sueño” pertenecían aquellos sujetos que durmieron menos de 6 horas en el laboratorio de sueño ($n = 427$).

Finalmente, a partir de la interacción de los factores “insomnio crónico vs. control” y “duración normal de sueño vs. duración corta de sueño” se crearon 4 subgrupos: “controles con duración normal de sueño” ($n = 420$), “controles con duración corta de sueño” ($n = 346$), “insomnes con duración normal de sueño” ($n = 80$), e “insomnes con duración corta de sueño” ($n = 81$).

Debido a que de la muestra inicial de 1.741 sujetos hubo 441 casos perdidos en los datos referidos a la duración subjetiva de sueño ($N = 1.300$) y al inventario de

personalidad ($N = 1.300$) y 336 casos perdidos referidos a los datos de las pruebas de rendimiento neuropsicológico ($N = 1.405$), el número de sujetos final en cada grupo varió entre los estudios de esta Tesis y, por ello, como medida de control, se contrastó la representatividad de los datos en los sucesivos estudios. Así, se contrastó que los sujetos finales en cada estudio no fuesen distintos de la muestra final ($n = 927$) obtenida a partir de los 1.741 individuos en términos de edad, sexo, IMC, educación, o grupo étnico. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables. En la presentación de los resultados (*Capítulo 10*) se informará adecuadamente del número final de sujetos por grupo en cada uno de los estudios.

9.3. Medidas

9.3.1. Entrevista, cuestionario y exploración física

En la entrevista telefónica antes mencionada se obtuvieron los datos sociodemográficos básicos de edad, sexo, años de educación formal, y grupo étnico del sujeto (afroamericano, caucásico, hispano, u otros) y también de sueño (primeros 20 ítems del *Anexo 2*).

Como parte del protocolo de evaluación en el laboratorio de sueño, todos los sujetos cumplimentaron un cuestionario estandarizado de uso clínico (Bixler et al, 1998; Bixler et al, 2001). Este cuestionario consistió en 53 preguntas (7 demográficas, 20 relacionadas con el sueño, y 26 relacionadas con la salud; ver *Anexo 2*). Las mujeres debían responder a 8 preguntas adicionales relacionadas con la menstruación, la menopausia, y el tratamiento hormonal de sustitución. Cada una de las 20 preguntas relacionadas con el sueño, especialmente aquellas referidas a los trastornos o dificultades de sueño, se evaluó en términos de gravedad, mediante una escala tipo Likert de 4 puntos (0 = nada, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave), y duración (en años y

meses). Así, la queja de insomnio crónico se definió por una respuesta afirmativa (leve, moderada o grave) a la pregunta *¿tiene usted insomnio?* y por referir una duración igual o superior a 1 año. Los “malos durmientes” fueron definidos por tener respuestas moderadas o graves a las preguntas *¿tiene usted dificultades para conciliar el sueño?* (DCS), *¿tiene usted dificultades para mantener el sueño?* (DMS), *¿se despierta usted antes de lo deseado y es incapaz de volverse a dormir?* (DFA), o *¿cómo de reparador siente que es su sueño al despertarse?* (SNR). La presencia de “excesiva somnolencia diurna” (ESD) se evaluó mediante respuestas moderadas o graves a las dos preguntas siguientes: *¿se siente usted somnoliento o con sueño la mayor parte del día pero consigue mantenerse despierto?* (“Somnolencia”) y *¿tiene usted ataques irresistibles de sueño durante el día?* (“Ataques de sueño”). Así, “buenos durmientes” se consideraron aquellos sujetos que no presentaban insomnio, dificultades para dormir moderadas o graves, o excesiva somnolencia diurna.

Como parte de las variables relacionadas con el sueño, se evaluó también el tiempo total de sueño subjetivo mediante la pregunta: *¿cuántas horas duerme habitualmente por la noche?*. Con esta pregunta se pudo obtener un variable denominada “discrepancia en el tiempo total de sueño” que se halló a partir de restar al tiempo total de sueño objetivo (medido mediante PSG) el tiempo total de sueño subjetivo; de forma que puntuaciones con valores positivos indicarían una tendencia a “sobrestimar” la duración de sueño (es decir, el individuo refiere dormir más horas de las que objetivamente se observan en la PSG), mientras que puntuaciones con valores negativos indicarían una tendencia a “subestimar” la duración de sueño (es decir, el individuo refiere dormir menos horas de las que objetivamente se observan en la PSG). Con objetivos prácticos y de análisis, se definieron como una buena estimación de la duración de sueño las puntuaciones que se situaban entre -1.0 y $+1.0$ horas en dicho

índice de discrepancia, la sobrestimación se consideró presente si la puntuación era igual o mayor que +1.0 horas, y la subestimación si la puntuación era igual o menor que -1.0 horas. En esta investigación el término “mala percepción del sueño” (“*sleep misperception*”) se refiere a la subestimación del tiempo objetivo de sueño, tal y como se suele utilizar en la literatura actual (Edinger y Krystal, 2003). Además también se preguntó a los sujetos el grado en el que percibían que sus problemas de sueño afectaban a su funcionamiento diurno mediante la pregunta *¿le hacen sentir sus problemas de sueño demasiado cansado o irritable como para funcionar bien durante el día?*, también evaluada en términos de gravedad, mediante una escala tipo Likert de 4 puntos (0 = nada, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave), y duración (en años y meses).

Las preguntas relacionadas con la salud del individuo cubrían aspectos tanto de salud física (hipertensión, diabetes, tiroides, alergia/asma, anemia, cáncer/tumor, colitis, encefalitis, epilepsia, problemas cardíacos, riñones e hígado, migraña, Parkinson, reumatismo, infarto, y úlcera) como mental (depresión, ansiedad, ideas de suicidio, intentos de suicidio, uso de alcohol, uso de drogas, uso de tabaco, y problemas maritales). Todos estos problemas de salud también se cuantificaron en términos de gravedad y tipo de tratamiento recibido según una escala tipo Likert 0-7. Se consideró que un sujeto tenía síntomas de depresión si el individuo refería en el momento de cumplimentar el cuestionario estar actualmente en tratamiento por depresión o si bien refería una historia de ideas o intentos de suicidio. Se consideró que un sujeto tenía síntomas de ansiedad si el individuo refería en el momento de cumplimentar el cuestionario estar actualmente en tratamiento por un problema de ansiedad.

Para cada categoría general de salud física y mental se calculó una única variable que agrupaba a aquellos sujetos que indicaban de forma positiva tener al menos uno de los problemas físicos o mentales mencionados. Estas variables binarias (salud física,

salud mental) se utilizaron en los modelos multivariados de análisis estadísticos para evitar un alto grado de multicolinealidad entre las covariables utilizadas.

Además, durante la visita al laboratorio se realizó una exploración física general que incluyó la toma de la presión arterial y análisis clínicos, como niveles de azúcar circulantes en sangre, para mejorar la evaluación de hipertensión y diabetes (Vgontzas et al, 2009a; Vgontzas et al, 2009b). También durante dicha exploración se pesó y midió a los sujetos para poder obtener su índice de masa corporal (IMC) de forma objetiva.

9.3.2. Polisomnografía

Los 1.741 sujetos fueron todos evaluados durante una noche en el laboratorio de sueño en habitaciones insonorizadas, en las que se controlaba la luz y la temperatura. Durante el registro de sueño, o polisomnografía (PSG), cada sujeto fue monitorizado de forma continua durante 8 horas utilizando un polígrafo de 16 canales que incluía (1) la “tríada básica” para la cuantificación de las fases de sueño, es decir, electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), y electromiograma (EMG), (2) medidas cardiorespiratoria, es decir, electrocardiograma (EKG), flujo y esfuerzo respiratorio, y saturación de oxígeno, y (3) movimientos de las extremidades inferiores, es decir EMG tibial anterior. En la Figura 9.1 se presenta el montaje básico estándar utilizado para los registros de sueño.

Las horas de acostarse y levantarse en el laboratorio de sueño se establecieron de forma que se ajustasen a las horas habituales de cada sujeto. Así, los registros tuvieron lugar entre las 22:00-23:00 horas y las 6:00-7:00 horas. Los registros de sueño se cuantificaron en épocas de 30 segundos a doble ciego de acuerdo con los criterios estándar presentados en la Tabla 9.1 (Rechtschaffen y Kales, 1968).

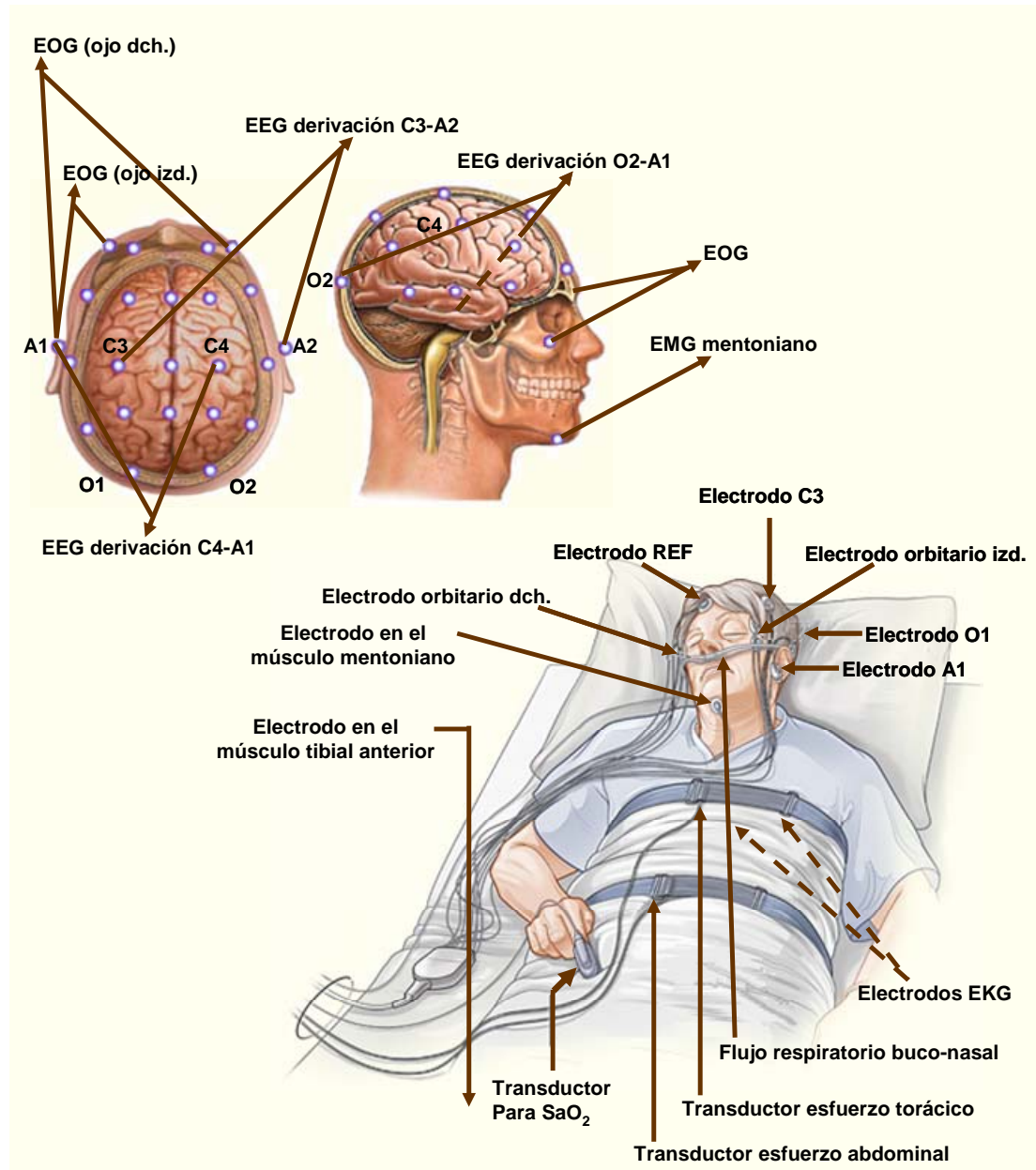


Figura 9.1. Montaje utilizado en los registros polisomnográficos. Abreviaturas: EEG = electroencefalograma; EMG = electromiograma; EOG = electrooculograma; EKG = electrocardiograma; Dch. = derecho; Izd. = izquierdo; SaO₂ = saturación de oxígeno en sangre; REF = referencia

Tabla 9.1. Criterios estándar para la cuantificación del sueño mediante PSG

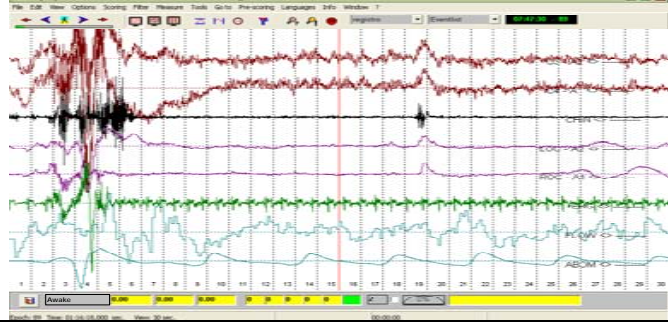
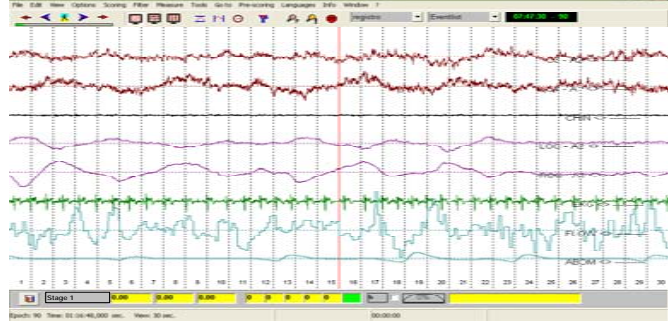
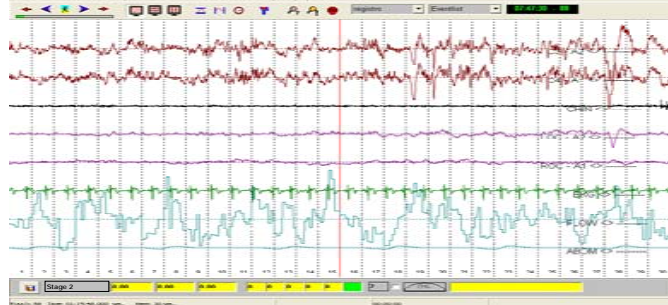

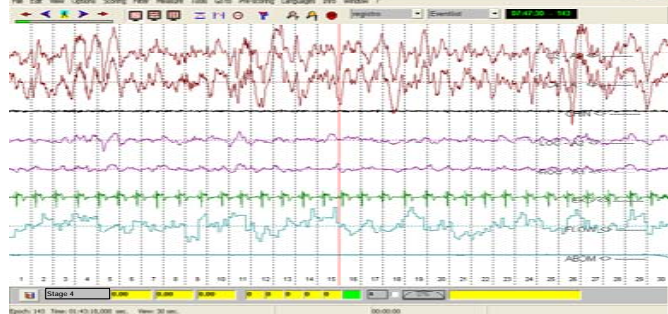
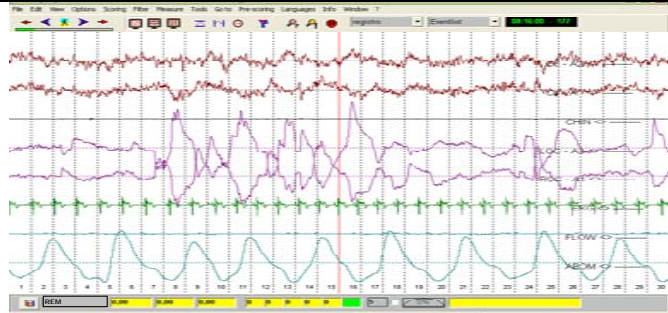
	EEG	EMG	EOG	Ejemplo
Vigilia	Rítmos beta y alfa (ojos abiertos) o bien predominio de ritmo alfa (ojos cerrados)	Gran amplitud y con artefactos de movimiento	Parpadeo y movimientos sacádicos	
Sueño no-REM				
Fase 1	Caída del alfa a menos del 50%; theta y algo de delta de baja amplitud; paroxismos de entre 2-7 Hz menores de 75 μ V. Ondas en el vértex.	Actividad tónica, amplitud ligeramente menor que en vigilia, <i>twitches</i> ocasionales	Movimientos lentos	
Fase 2	Theta y menos del 20% de delta: complejos K y husos de sueño (<i>spindles</i>).	Actividad tónica, baja amplitud	Movimientos lentos ocasionales	

Tabla 9.1. Continuación.

	EEG	EMG	EOG	Ejemplo
Fase 3	Delta mayor de 75 μ V entre un 20 y un 50% de la época.	Actividad tónica, baja amplitud	---	
Fase 4	Delta mayor de 75 μ V en más del 50% de la época.	Actividad tónica, baja amplitud	---	
Sueño REM	Frecuencias mixtas de bajo voltaje. Ondas en “diente de sierra” en relación con los movimientos oculares.	Atonía muscular (amplitud mínima); <i>twitches</i> ocasionales	Movimientos oculares rápidos (sacádicos)	

Abreviaturas: EEG = electroencefalograma; EMG = electromiograma; EOG = electrooculograma; EKG = electrocardiograma; PSG = polisomnografía; REM = *rapid eye movement*, movimientos oculares rápidos.

Tras la cuantificación estándar de los registros PSG se obtuvieron los distintos parámetros de la macroestructura del sueño. El porcentaje de sueño (o ES), utilizado para agrupar a los sujetos según su duración objetiva de sueño en aquellos con “duración normal de sueño” y “duración corta de sueño”, se calculó dividiendo el tiempo total de sueño (TTS) entre el tiempo total en cama (TEC) y multiplicando la diferencia por 100 (ES). Una presentación de los parámetros de sueño obtenidos con la PSG se puede encontrar en la Tabla 9.2.

Tabla 9.2. Parámetros obtenidos mediante la cuantificación del registro PSG

Parámetro	Siglas	Definición
Tiempo total de registro	TTR	Duración en minutos entre el inicio y el final del registro
Tiempo en cama	TEC	Duración en minutos entre el apagado de la luz y el momento de levantarse
Tiempo total de sueño	TTS	Suma total de minutos de sueño REM y no-REM excluidos los minutos en vigilia
Tiempo total de vigilia	TTV	Tiempo total en minutos de vigilia dentro del TEC
Porcentaje o eficiencia de sueño	ES	Razón, en porcentaje, entre TTS y TEC; esto es $(100 \cdot \text{TTS} / \text{TEC})$
Tiempo pasado despierto después del inicio del sueño	TDDIS	Tiempo total en minutos de vigilia dentro del TPS
Tiempo del periodo de sueño	TPS	Abarca la duración en minutos comprendida entre el inicio del sueño y el inicio de la última vigilia que precede al encendido definitivo de la luz
Tiempo pasado en fase 1	TF1	Tiempo cuantificado como fase 1
Tiempo pasado en fase 2	TF2	Tiempo cuantificado como fase 2
Tiempo pasado en fase 3	TF3	Tiempo cuantificado como fase 3
Tiempo pasado en fase 4	TF4	Tiempo cuantificado como fase 4
Tiempo pasado en sueño delta	TSD	Tiempo cuantificado como fase 3 o fase 4
Tiempo pasado en sueño REM	TSREM	Tiempo cuantificado como sueño REM en función del TTR
Porcentaje de fase 1	%F1	Porcentaje de fase 1 en función del TTS
Porcentaje de fase 2	%F2	Porcentaje de fase 2 en función del TTS
Porcentaje de fase 3	%F3	Porcentaje de fase 3 en función del TTS
Porcentaje de fase 4	%F4	Porcentaje de fase 4 en función del TTS
Porcentaje de sueño delta	%SD	Porcentaje de fase 3 o fase 4 en función del TTS
Porcentaje de sueño REM	%SREM	Porcentaje de sueño REM en función del TTS
Numero de despertares		Numero de despertares dentro del TPS

Tabla 9.2. Continuación

Numero de cambios de fase		Numero de ocasiones en que un estado cambia a otro dentro del TEC
Latencia de sueño	LS	Tiempo desde el apagado de la luz hasta el comienzo del sueño
Latencia de sueño REM	LREM	Tiempo desde el inicio del sueño al inicio del primer episodio de sueño REM
Numero de episodios de sueño REM	---	Número total de episodios de sueño REM en función del TTS
Ciclos de sueño	---	Número de ciclos no-REM/REM
Movimientos	---	Número de cambios posturales o grandes movimientos corporales que duren menos de 15 s

La respiración se monitorizó durante toda la noche mediante termistores instalados en la boca y la nariz (flujo) y bandas piezoeléctricas en el tórax (esfuerzo). Los niveles de saturación de oxígeno en sangre (SaO_2) se registraron mediante un oxímetro colocado en el dedo índice. Otra información relevante obtenida durante la PSG incluyó la evaluación de la apnea del sueño y de los movimientos periódicos de las piernas. Para los objetivos de este estudio la apnea del sueño se definió como un índice de apnea/hipoapnea (IAH) igual o mayor a 5 eventos. Se consideró presente un problema de movimientos periódicos de las piernas si el registro presentaba 5 o más movimientos de las piernas por hora de sueño. Un movimiento de la pierna se cuantificó cuando duraba más de 0.5 segundos, menos de 5 segundos, y había un intervalos de menos de 90 segundos entre movimiento (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

9.3.3. Personalidad y Psicopatología

De los 1.741 individuos estudiados en el laboratorio de sueño, un total de 1.300 cumplieron de forma válida el *Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota-2* (MMPI-2, *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*). El MMPI-2 es un cuestionario que mide rasgos de personalidad y psicopatología, siendo uno de las

pruebas de autoinforme y personalidad más utilizadas (Strauss et al, 2006). Su administración, cuantificación y evaluación se realiza siguiendo normas estandarizadas, lo que le confiere muy buenas propiedades psicométricas (Butcher et al, 2001; Nichols, 2001). Para la corrección del MMPI-2 se obtienen para todas las escalas puntuaciones típicas (T), que tienen una media de 50 puntos y una desviación típica de 10 puntos. Puntuaciones T iguales o mayores a 65 (1.5 desviaciones típicas por encima de la media) indican una desviación significativa respecto de los patrones normales de respuesta y sugieren una elevación de la escala a un nivel clínicamente significativo.

El MMPI-2 consta de 9 escalas clínicas, que se consideran fundamentales para evaluar rasgos psicopatológicos de la personalidad. Las escalas clínicas son: Hipocondría (1-HS), Depresión (2-D), Histeria (3-HY), Desviación Psicopática (4-PD), Paranoia (6-PA), Psicastenia (7-PT), Esquizofrenia (8-SC), Hipomanía (9-MA), e Introversión Social (0-SI). En el presente estudio, la escala Masculinidad-Feminidad (5-MF) no se utilizó ya que la muestra se componía tanto de hombres como de mujeres (Butcher et al, 2001; Nichols, 2001).

Por otro lado, el MMPI-2, además de permitir examinar diferencias cuantitativas en cada escala, también permite estudiar patrones de personalidad en términos de las 3 escalas clínicas más elevadas, las cuales configuran conjuntamente un código (Butcher et al, 2001; Nichols, 2001). Para obtener cada código todas las escalas clínicas (excepto 5-MF y 0-SI) se ordenaron en orden ascendente según sus puntuaciones T y de esta forma se obtuvo el código de cada sujeto.

Por tanto, las escalas que configuran un código para un individuo no estaban necesariamente en el intervalo patológico antes mencionado ($T \geq 65$). La obtención y el análisis de los códigos en este estudio se realizó siguiendo las directrices de los estudios

previos realizados con el MMPI en muestras clínicas de insomnes crónicos (Kales et al, 1976; Kales et al, 1983).

El MMPI-2 consta además de escalas suplementarias y de contenido que permiten evaluar aspectos más concretos y específicos de las características psicológicas de los individuos. En este estudio se utilizaron las escalas Depresión (DEP), Ansiedad (ANS), y Fuerza del Yo (FY). En la Tabla 9.3 se presentan de forma detallada las características y constructos que evalúan cada una de las escalas clínicas, suplementarias y de contenido utilizadas en este trabajo.

Tabla 9.3. Características de las escalas clínicas, suplementarias y de contenido del MMPI-2

Escalas	Siglas	Constructos evaluados
Clínicas		
Hipocondría	1-HS	Mide la tendencia a quejarse de síntomas físicos y a preocuparse de forma excesiva acerca de la salud y de los síntomas somáticos.
Depresión	2-D	Mide la tendencia a tener sentimientos de indefensión y de pesimismo, así como la tendencia a preocuparse acerca del pasado y a usar mecanismos de inhibición emocional.
Histeria	3-HY	Mide la tendencia a quejarse de síntomas somáticos, como fatiga o debilidad, y a negar problemas psicológicos o sociales; algunos ítems miden la tendencia a inhibir sentimientos agresivos.
Desviación Psicopática	4-PD	Mide la tendencia a sentirse alienado, a tener problemas con la autoridad, a sentirse aislado, y una pobre satisfacción con la vida.
Masculinidad-Feminidad	5-MF	Mide la tendencia a usar patrones conductuales y actitudinales que tienden a pertenecer a los estereotipos sociales adscritos al género.
Paranoia	6-PA	Mide la tendencia a tener ideas acerca de no ser entendido, de ser perseguido, y de ser tratado de forma desfavorable.
Psicastenia	7-PT	Mide la tendencia a tener sentimientos de ansiedad y de nerviosismo, y a ser rumiativo y obsesivo.
Esquizofrenia	8-SC	Mide la tendencia a tener pensamientos desagradables o bizarros, y tener conductas y estados de ánimo alterados por éstos.
Hipomanía	9-MA	Mide la tendencia a tener sentimientos de grandiosidad, de excesiva activación o excitación.
Introversión Social	0-SI	Mide la tendencia a ser introvertido, tímido, a evitar el contacto social y responsabilidades sociales.

Tabla 9.3. Continuación

<i>Suplementarias/de contenido</i>		
Depresión	DEP	Mide la presencia de sentimientos de tristeza, de fatiga, de apatía, y de pesimismo e indefensión.
Ansiedad	ANS	Mide la presencia del componente más cognitivo de la ansiedad, es decir, rumiación y preocupación.
Fuerza del Yo	FY	Mide fundamentalmente la resiliencia del sujeto ante acontecimientos estresantes; puntuaciones bajas se consideran indicativas de poseer recursos limitados de afrontamiento del estrés.
<i>Globales</i>		
MMPI-2 total	---	Es un índice general de ajuste psicológico (a mayor puntuación, peor ajuste) calculado a partir de la media de las puntuaciones T en las escalas clínicas (excluyendo 5-MF).
Numero de elevaciones	---	Numero de escalas con una puntuación $T \geq 65$, que se considera clínicamente significativa (excluyendo 5-MF).

9.3.4. Batería de evaluación neuropsicológica

Durante la tarde previa al registro de sueño los sujetos fueron evaluados mediante una batería neuropsicológica consistente en pruebas estandarizadas habitualmente utilizadas en la práctica clínica (Lezak et al, 2004). Estas pruebas pretendían evaluar un amplio rango de procesos cognitivos, entre los que se incluían la velocidad de procesamiento, el control atencional, la memoria a corto plazo, y la fluidez verbal, pero contrarrestando el efecto fatiga derivado de baterías excesivamente largas (Lezak et al, 2004). Todas las pruebas se administraron entre las 19:00 y las 20:00 horas en una única sesión de aproximadamente 1 hora de duración en la que se administraron 5 pruebas neuropsicológicas. Los resultados de la evaluación neuropsicológica se registraron de forma estandarizada (ver *Anexo 3*).

En la Tabla 9.4 se presentan de forma detallada las características técnicas así como los procesos cognitivos subyacentes al rendimiento en cada una de las pruebas neuropsicológicas utilizadas.

Tabla 9.4. Características de las pruebas incluidas en la batería de evaluación neuropsicológica

Prueba	Siglas	Características técnicas	Procesos cognitivos evaluados
<i>Mini-Mental State Examination</i>	MMSE	Prueba consistente en 9 ítems administrados en forma de entrevista y 2 ítems de “papel y lápiz”. Permite realizar un <i>screening</i> de 5 funciones cognitivas superiores: orientación, retención, atención y cálculo, memoria y lenguaje. La puntuación total máxima es 30 puntos, una puntuación ≥ 27 puntos se considera normal.	Estatus cognitivo global. <i>Screening</i> para deterioro cognitivo clínicamente significativo (demencia).
<i>Symbol Digit Modalities Test</i>	SDMT	Prueba de “papel y lápiz”. Se presenta al sujeto una guía de códigos consistente en 9 símbolos abstractos cada uno de ellos emparejado con un número latino. El sujeto debe detectar en una larga lista cada uno de los símbolos abstractos y escribir debajo de él el número que le corresponde según el código anterior lo más rápidamente posible. A los 90 segundos se da por finalizada la prueba. Se cuantifica el número de sustituciones (o asignaciones) correctas dentro de los 90 segundos, siendo la puntuación máxima 110 aciertos.	Velocidad de procesamiento. Escaneado y <i>tracking</i> visuomotor.
<i>Trail Making Test</i>	TMT		
	TMT-A	Parte A del TMT. Prueba de “papel y lápiz”. El sujeto debe conectar mediante líneas de forma ordinal 25 números presentados de forma aleatoria en la hoja. Se cuantifica en términos del tiempo requerido para completar la tarea.	Velocidad de procesamiento. Escaneado y <i>tracking</i> visuomotor.
	TMT-B	Parte B del TMT. Prueba de “papel y lápiz”. El sujeto debe conectar mediante líneas de forma alternante y ordinal 25 números y 25 letras presentadas de forma aleatoria en la hoja. Se cuantifica en términos del tiempo requerido para completar la tarea.	Memoria operativa Atención alternante.
	TMT B-A	Puntuación derivada de restar a la puntuación en TMT-B, la puntuación en TMT A. Minimiza las demandas de velocidad de procesamiento y memoria operativa.	Atención alternante.

Tabla 9.4. Continuación

<i>Benton Visual Retention Test</i>	BVRT	Prueba de “papel y lápiz” en la que se presentan al sujeto 10 diseños consistentes en dos figuras grandes (en los dos primeros diseños) y dos figuras grandes y una periférica más pequeña (en los otros 8 diseños). Siguiendo el protocolo de administración estándar (A), cada diseño se presenta durante 10 segundos y se retira. Inmediatamente después el sujeto debe reproducir el diseño desde la memoria según crea conveniente en una hoja de papel en blanco del mismo tamaño que el diseño. El número de respuestas correctas tiene un intervalo de 0 a 10, ya que cada diseño se cuantifica en términos de correcto o incorrecto. La cuantificación de errores permite un análisis cuantitativo y cualitativo del rendimiento del sujeto; considerándose 6 tipos de errores: omisión, distorsión, perseveración, rotación, mala localización, y tamaño erróneo.	Memoria visual a corto plazo. Percepción visual. Habilidades visuoestructurales.
<i>Thurstone Word Fluency Test</i>	TWFT		
	Escrita	El sujeto debe producir palabras de forma escrita y espontánea bajo condiciones restringida de búsqueda de palabras (palabras que comiencen por la letra “R”) y de tiempo (60 segundos). Se cuantifica en términos de número de aciertos (palabras producidas distintas entre sí).	Velocidad psicomotora. Fluidez verbal escrita. Habilidad para inhibir respuestas previas.
	Oral	El sujeto debe producir palabras de forma oral y espontánea bajo condiciones restringida de búsqueda de palabras (palabras que comiencen por la letra “P”) y de tiempo (60 segundos). Se cuantifica en términos de número de aciertos (palabras producidas distintas entre sí).	Fluidez verbal oral. Habilidad para inhibir respuestas previas.

El *Mini-Mental State Examination* (MMSE) es una medida de demencia que evalúa el estatus cognitivo global (Folstein et al, 1975); esta prueba se utilizó para excluir aquellos sujetos con una puntuación igual o menor a 26, ya que podrían presentar deterioro cognitivo producido por patologías neurodegenerativas (Lezak et al, 2004).

El *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) es una prueba que evalúa principalmente velocidad de procesamiento de la información mediante una tarea psicomotora, aunque también evalúa componentes de escaneado y *tracking* atencional (Lezak et al, 2004; Morgan y Wheelock, 1992; Sheridan et al, 2006; Strauss et al, 2006). Se cuantifica según el número de aciertos, de forma que a más aciertos mejores habilidades cognitivas (Smith, 1982).

El *Trail Making Test* (TMT) es una prueba constituida por dos partes, diseñada para evaluar principalmente distintos aspectos de la atención (Lezak et al, 2004). Se cuantifican según los segundos que ha necesitado el sujeto para cumplimentar las tareas.

- La parte A (TMT-A) evalúa velocidad de procesamiento y escaneado y *tracking* visuomotor (Lezak et al, 2004).
- La parte B (TMT-B) también implicaría habilidades de escaneado y *tracking* visuomotor y velocidad de procesamiento, pero además la tarea requiere control ejecutivo (Lezak et al, 2004; Sánchez-Cubillo et al, 2009). Aunque el TMT-B es una de las pruebas más utilizadas en la práctica clínica para evaluar determinados componentes de las funciones ejecutivas (Strauss et al, 2006), la realidad es que la puntuación obtenida en el TMT-B por sí sola no permite realizar inferencias acerca de procesos ejecutivos concretos si se evalúa su puntuación tal y como se obtiene ya que ésta puede reflejar procesos cognitivos como velocidad de

procesamiento, memoria operativa, o atención alternante (Crowe, 1998; Gaudino et al, 1995; Kortte et al, 2002; Sánchez-Cubillo et al, 2009). Por ello, se recomienda estudiar puntuaciones derivadas complementarias que permitan evaluar de forma más específica las habilidades cognitivas más complejas que requiere la parte B (Sánchez-Cubillo et al, 2009).

- El TMT B–A es una puntuación derivada que se obtiene al restar a la puntuación en la parte B la obtenida en la parte A (Strauss et al, 2006). Esta puntuación derivada se considera un índice más puro de atención alternante y control ejecutivo, ya que elimina de la evaluación neuropsicológica no sólo el componente de velocidad de procesamiento sino también el de memoria operativa subyacentes a las puntuaciones en el TMT-B (Sánchez-Cubillo et al, 2009).

El *Benton Visual Retention Test* (BVRT; administración A, recuerdo inmediato) evalúa principalmente memoria visual a corto plazo, aunque la evaluación se ve influida si existen alteraciones en percepción visual o en habilidades visuoestructurales (Lezak et al, 2004; Sivan, 1992). Se cuantifican tanto el número de aciertos como de errores y estos últimos se tipifican según 6 categorías (Lezak et al, 2004; Sivan, 1992):

- Omisión: error indicativo de alteraciones de la atención o de la memoria a corto plazo.
- Distorsión: error indicativo de trastornos de la percepción visual.
- Perseveración: error indicativo de alteraciones en la monitorización de la conducta o en la memoria a corto plazo.
- Rotación: error indicativo de alteraciones en orientación espacial y relaciones figura-fondo; sugiere además cierto mantenimiento intacto de la memoria a corto plazo.

- Mala localización y tamaño erróneo: errores indicativos de daño cerebral grave y difuso.

El *Thurstone Word Fluency Test* (TWFT) evalúa la producción espontánea de palabras de forma oral y escrita bajo condiciones restringidas de búsqueda de palabras (letra “P” y letra “R”); también se considera una medida de la habilidad para inhibir respuestas previas ya que el sujeto debe producir palabras distintas y no verbalizar o escribir la misma palabra (Lezak et al, 2004; Strauss et al, 2006).

9.4. Análisis estadísticos

El diseño original del estudio de cohorte al que pertenecen los datos de este trabajo incluyó un sobremuestreo de aquellos individuos con mayor riesgo de presentar apnea del sueño y de mujeres con un mayor IMC con el objetivo de aumentar la precisión de los estimadores de riesgo (Bixler et al, 1998; Bixler et al, 2001). Debido al uso de esta estrategia de muestreo, se desarrolló una ponderación del muestreo para el análisis de los datos de forma que los estimadores que se obtuviesen en cualquiera de los análisis fuesen representativos de la población diana original (es decir, la población general norteamericana). Una presentación exhaustiva de las características técnicas del muestreo y la ponderación realizada se han presentado en publicaciones previas (Ten Have y Bixler, 1997), incluido el uso de los datos del NHANES III (Department of Health and Human Services, 1996) como un estándar para ajustar los datos sociodemográficos de los sujetos de forma que fuesen representativos de la población general norteamericana. Por ello, todos los análisis estadísticos se realizaron teniendo en cuenta la ponderación para controlar el sobremuestreo de sujetos con más riesgo de apnea del sueño en la segunda fase del “Penn State Sleep Cohort”.

Como se ha presentado en los apartados 8.2. *Marco teórico e hipótesis* y 9.2. *Sujetos*, los diseños finales de los estudios presentados en este trabajo consistieron en diseños 2X2. Así los dos factores o variables independientes fueron: “insomnio crónico” y “duración objetiva de sueño”. En primer lugar, para estudiar los efectos del insomnio crónico, de la duración objetiva de sueño, y de su interacción sobre las variables dependientes se realizaron análisis multivariados 2X2 de la varianza (MANOVA) o de covarianza (MANCOVA). Las MANOVAs 2X2 se utilizaron para evaluar los efectos mencionados sobre las variables dependientes sociodemográficas y de salud. Se utilizaron MANCOVAs 2X2 al examinar los efectos del insomnio crónico, de la duración objetiva de sueño, y de su interacción sobre las variables dependientes obtenidas mediante la polisomnografía, el inventario de personalidad MMPI-2, y la batería neuropsicológica, así como aquellas referidas a las características clínicas nocturnas y diurnas. En estas MANCOVAS 2X2 se utilizaron como covariables susceptibles de tener un efecto significativo sobre las variables dependientes, y por tanto sobre los efectos principales de cada factor y de su interacción, las siguientes medidas: edad, género, nivel educativo, grupo étnico, IMC, salud física, y salud mental. Se realizaron pruebas *post hoc* para controlar la tasa de error Tipo I al examinar las diferencias entre los 4 subgrupos experimentales resultantes de la interacción de ambos factores: “controles con duración normal de sueño”, “controles con duración corta de sueño”, “insomnes con duración normal de sueño”, e “insomnes con duración corta de sueño”.

Para estudiar diferencias significativas entre los grupos en las variables dependientes de naturaleza binaria o nominal, se utilizaron modelos de regresión logística multivariada, incluyendo las covariables antes mencionadas también como

factores de confusión a controlar. Dichas covariables también se utilizaron al examinar correlaciones parciales entre las distintas pruebas de la batería neuropsicológica.

Para los análisis longitudinales, dirigidos a detectar el riesgo de presencia de depresión a los 5 años, se utilizaron modelos de regresión logística binaria multivariada. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS (Chicago, IL, USA) versiones 15.0 y 17.0.

Capítulo 10

Resultados

*"Like many scientific errors professed in good faith by distinguished
scientists, the link theory is the result of two conditions
one subjective, and the other objective"*

Santiago Ramón y Cajal

10.1. Estudio 1: Características clínicas y polisomnográficas del insomnio crónico

10.1.1. Sujetos

Para el estudio de las características sociodemográficas, clínicas, y de macroestructura del sueño (PSG) se dispuso de la muestra total de 927 sujetos agrupados en insomnio crónico ($n = 161$) y grupo control ($n = 766$), resultante de la muestra inicial de 1.741 individuos. De éstos 500 tenían una “duración normal de sueño” y 427 una “duración corta de sueño” en la PSG. Así, se disponía de 420 controles con duración normal de sueño, 346 controles con duración corta de sueño, 80 insomnes con duración normal de sueño, y 81 insomnes con duración corta de sueño. En la Tabla 10.1 se presentan las características sociodemográficas de la muestra.

Tabla 10.1. Características sociodemográficas de la muestra

	Todos	Insomnio Crónico		Duración del sueño	
	(N = 927)	NO (n = 766)	SI (n = 161)	< 6 h (n = 500)	≥ 6 h (n = 427)
Edad, años	49.1 ± 13.4	49.0 ± 13.5	50.0 ± 12.5	55.2 ± 13.6	44.3 ± 11.2
Mujeres, %	53.3	50.5	77.8	48.0	57.0
Caucásicos, %	89.2	89.7	84.7	90.4	88.5
Educación, años	13.6 ± 2.9	13.6 ± 2.9	13.6 ± 2.4	13.2 ± 3.0	13.9 ± 2.7
IMC, kg/m²	26.8 ± 5.1	26.6 ± 4.8	28.4 ± 7.2	27.0 ± 5.2	26.6 ± 5.0
Salud física, %	62.3	59.9	83.9	64.9	60.6
Salud mental, %	18.2	15.1	45.8	16.0	19.7
Depresión, %	13.6	10.3	42.7	12.5	14.3
Insomnio Crónico					
NO, %	90.0	---	---	92.0	87.1
SI, %	10.0	---	---	8.0	12.9
Duración del sueño					
≥ 6 h, %	58.7	60.1	47.0	---	---
< 6 h, %	41.3	39.9	53.3	---	---

Los datos corresponden a la media ± desviación típica (DT), excepto aquellos que se refieran a porcentajes; Salud física = presentar uno o más problemas de salud física; Salud mental = presentar uno o más problemas de salud mental. Todos los datos están ponderados por el peso de muestreo.

Como se puede observar en la Tabla 10.1 el grupo insomnio crónico y el grupo control no difirieron en términos de edad ($p > 0.1$), distribución de los grupos étnicos ($p > 0.1$), y nivel educativo ($p > 0.1$). Sí diferían sin embargo en términos de género ($p < 0.0001$), IMC ($p < 0.0001$), presencia de problemas de salud física ($p < 0.0001$) o de salud mental ($p < 0.0001$), incluida la presencia de síntomas de depresión ($p < 0.0001$). Por otro lado, los grupos “duración normal de sueño” y “duración corta de sueño” no difirieron en términos de distribución de los grupos étnicos ($p > 0.1$), IMC ($p > 0.1$), presencia de problemas de salud física ($p > 0.1$) o de salud mental ($p > 0.1$) o de estar recibiendo tratamiento para la depresión ($p > 0.1$). Estos grupos sí diferían en términos de edad ($p < 0.0001$), género ($p < 0.05$), y nivel educativo ($p < 0.0001$). Dado el potencial efecto de las variables edad, género, grupo étnico, nivel educativo, IMC, salud física, y salud mental sobre las variables dependientes estudiadas, éstas se utilizaron como covariables en los modelos sucesivos de análisis estadístico.

10.1.2. Efectos principales y de interacción

Al analizar la macroestructura del sueño no se encontró un efecto de interacción *insomnio crónico X duración del sueño* significativo sobre los parámetros PSG (Wilk's $\lambda = 0.995$; $F = 0.319$; $p > 0.1$). Tampoco se halló un efecto principal significativo para insomnio crónico (Wilk's $\lambda = 0.981$; $F = 1.336$; $p > 0.1$), es decir, el grupo con insomnio crónico no difirió del grupo control en ninguno de los parámetros PSG. Como era de esperar el factor duración del sueño (obtenido a partir del índice de eficiencia de sueño de la PSG) sí mostró un efecto principal multivariado significativo sobre los parámetros PSG (Wilk's $\lambda = 0.461$; $F = 80.291$; $p < 0.0001$). En la Tabla 10.2 se presentan las medias ajustadas y los valores F para los efectos de interacción, y para los efectos principales del insomnio crónico y de la duración del sueño sobre la PSG.

Tabla 10.2. Características polisomnográficas de los subgrupos del estudio

	1. Control \geq 6h (n = 420)	2. Insomnio \geq 6h (n = 80)	3. Control $<$ 6h (n = 346)	4. Insomnio $<$ 6h (n = 81)	<i>F</i> Interacción	<i>F</i> Insomnio	<i>F</i> Duración del sueño	<i>post hoc</i>
LS, minutos	19.5 \pm 1.8	21.5 \pm 4.1	50.4 \pm 2.0	55.9 \pm 4.0	0.28	2.22	111.35**	1 < 3; 2 < 4
TTS, minutos	398.9 \pm 2.4	394.3 \pm 5.6	288.7 \pm 2.7	279.4 \pm 5.4	0.24	1.48	796.30**	1 > 3; 2 > 4
TDDIS, minutos	59.1 \pm 2.0	58.6 \pm 4.5	134.5 \pm 2.2	137.4 \pm 4.4	0.19	0.11	599.73**	1 < 3; 2 < 4
TTV, minutos	78.6 \pm 2.3	80.1 \pm 5.4	184.9 \pm 2.6	193.3 \pm 5.2	0.59	0.69	829.00**	1 < 3; 2 < 4
ES, %	83.5 \pm 0.5	83.2 \pm 1.1	60.9 \pm 0.5	59.2 \pm 1.1	0.55	0.68	878.62**	1 > 3; 2 > 4
Despertares, n	9.1 \pm 0.2	8.7 \pm 0.6	12.6 \pm 0.3	12.1 \pm 0.5	0.04	2.38	93.22**	1 < 3; 2 < 4
%F1	7.8 \pm 0.3	8.4 \pm 0.8	12.8 \pm 0.4	13.4 \pm 0.7	0.01	0.39	104.52**	1 < 3; 2 < 4
%F2	71.5 \pm 0.5	70.4 \pm 1.1	70.8 \pm 0.5	69.6 \pm 1.0	0.01	1.98	0.03	---
%F3	2.7 \pm 0.2	2.4 \pm 0.5	3.0 \pm 0.3	3.1 \pm 0.5	0.33	0.01	0.46	---
%F4	0.3 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	0.01	0.02	2.69	---
%SD	3.0 \pm 0.3	2.6 \pm 0.6	3.2 \pm 0.3	3.3 \pm 0.6	0.28	0.01	1.03	---
%SREM	17.8 \pm 0.3	18.6 \pm 0.8	13.1 \pm 0.4	13.7 \pm 0.8	0.03	0.65	80.46**	1 > 3; 2 > 4
LREM, minutos	95.9 \pm 50.6	111.4 \pm 73.0	150.2 \pm 95.4	122.7 \pm 62.0	2.60	0.93	3.35	1 < 3; 2 < 4
IAH^b	0.7 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1	0.7 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1	0.11	1.47	0.03	---

Los valores corresponden a la media \pm el error típico de la media entre paréntesis (ETM); IAH = índice de apnea / hipoapnea; LS = latencia de sueño; SD = sueño delta (F3 + F4); TDDIS = tiempo pasado despierto después del inicio del sueño; TTV = tiempo total de vigilia; TTS = tiempo total de sueño; ES = eficiencia del sueño; LREM = Latencia de sueño REM; *P < 0.05; ** P < 0.01. Se utilizó la prueba de Bonferroni para realizar las comparaciones múltiples post hoc, se presentan sólo aquellas comparaciones significativas a los niveles P < 0.05 y P < 0.01.

10.1.3. Diferencias entre los subgrupos del estudio

Aunque los análisis previos no mostraron una interacción significativa, se examinó, mediante pruebas *post hoc*, si existían diferencias entre los 4 subgrupos en los distintos parámetros PSG. Específicamente se pretendía confirmar si existían diferencias significativas entre los dos subgrupos de insomnio crónico en términos del porcentaje de fases de sueño, y si estas diferencias eran específicas de uno de los subgrupos o si eran las mismas que se encontraban entre los subgrupos del grupo control. En la Tabla 10.2 se presentan las características polisomnográficas de los 4 subgrupos.

Las pruebas *post hoc* confirmaron la falta de diferencias significativas específicas en alguno de los subgrupos de insomnio crónico. Así, ambos subgrupos de insomnio crónico y de control con duración corta de sueño difirieron de la misma forma de sus respectivos grupos con duración normal del sueño. En la Tabla 10.2 podemos observar cómo los grupos insomnio crónico con duración normal de sueño e insomnio crónico con duración corta de sueño presentaban el mismo porcentaje de fase 2, 3 y 4 y de sueño delta (fases 3 y 4).

Por otro lado, también se examinaron posibles diferencias en las características clínicas, nocturnas y diurnas, referidas por los dos subgrupos de insomnio crónico. Como se puede observar en la Tabla 10.3 los dos subgrupos no difirieron en términos de frecuencia, gravedad, o duración percibidas de las manifestaciones nocturnas típicas del insomnio (es decir, dificultades para conciliar (DCS) o mantener (DMS) el sueño, y despertar final adelantado (DFA)), o de la queja de insomnio *per se*. Ambos grupos tampoco difirieron en la frecuencia o gravedad de somnolencia, ataques de sueño, o excesiva somnolencia diurna, pese a que uno de ellos presentaba una duración corta de sueño. Cabe resaltar la baja frecuencia de estas manifestaciones en ambos subgrupos comparadas con las otras características nocturnas o diurnas.

Sin embargo, el grupo insomnio crónico con duración normal de sueño sí refirió significativamente una mayor frecuencia ($p < 0.01$) y gravedad ($p < 0.01$) de sueño no reparador (SNR) y de irritabilidad o cansancio a consecuencia de sus dificultades de sueño ($p < 0.05$ y $p < 0.09$, ver Tabla 10.3).

Tabla 10.3. Características clínicas de los subgrupos de insomnio crónico

	Insomnio $\geq 6h$ (n = 80)	Insomnio $< 6h$ (n = 81)	P
<i>Nocturnas</i>			
DCS, %^a	74.1	68.0	0.517
DCS, gravedad ^b	1.6 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	0.456
DCS, duración ^b	15.1 \pm 2.1	13.0 \pm 2.1	0.473
DMS, %^a	65.5	73.0	0.230
DMS, gravedad ^b	1.4 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	0.528
DMS, duración ^b	15.3 \pm 2.2	10.3 \pm 2.0	0.122
DFA, %^a	66.1	51.6	0.681
DFA, gravedad ^b	1.2 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	0.214
DFA, duración ^b	7.8 \pm 1.6	9.4 \pm 1.7	0.523
SNR, %^a	85.5	50.8	0.003**
SNR, gravedad ^b	1.4 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	0.001**
SNR, duración ^b	10.5 \pm 1.5	10.0 \pm 2.0	0.848
Insomnio, %^a	100.0	100.0	---
Insomnio, gravedad ^b	2.0 \pm 0.1	1.8 \pm 0.1	0.328
Insomnio, duración ^b	11.5 \pm 1.6	11.5 \pm 1.7	0.993
<i>Diurnas</i>			
Cansancio/Irritabilidad, %^a	60.0	28.6	0.031*
Cansancio/Irritabilidad, gravedad ^b	1.1 \pm 0.1	0.7 \pm 0.1	0.083
Somnolencia, %^a	65.5	33.9	0.360
Somnolencia, gravedad ^b	0.9 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1	0.420
Ataques de sueño, %	21.8	24.2	0.835
Ataques de sueño, gravedad ^b	0.4 \pm 0.1	0.4 \pm 0.1	0.902
ESD, %	36.4	14.3	0.459

^a los valores corresponden a % no ajustados; ^b los valores corresponden a la media \pm el error típico de la media, ajustadas por edad, género, grupo étnico, educación, IMC, salud física, y salud mental; DCS = dificultades para conciliar el sueño; DMS = dificultades para mantener el sueño; DFA = despertar final adelantado; SNR = sueño no reparador; ESD = excesiva somnolencia diurna; * $P < 0.05$ y ** $P < 0.01$, MANCOVA (prueba F) para variables cuantitativas y regresión logística binaria multivariada para variables dicotómicas o nominales, ajustando por edad, género, grupo étnico, educación, IMC, salud física, y salud mental.

10.1.4. Resumen

Este primer estudio demuestra que la queja de insomnio crónico por sí sola no predice la presencia de alteraciones objetivas del sueño medidas mediante PSG. De hecho, los sujetos con insomnio crónico se distribuyen casi en un 50% entre los grupos de duración normal de sueño y duración corta de sueño. Estos dos subgrupos de insomnio crónico difieren entre sí en aquellos parámetros objetivos relacionados con la eficiencia del sueño (latencia y duración sueño, número de despertares, tiempo pasado despierto después del inicio del sueño); no encontrándose diferencias en aquellos parámetros relacionados con la profundidad del sueño (es decir, porcentaje de fases 2, 3 ó 4). Sin embargo, estas diferencias no son específicas de los subgrupos de insomnio crónico sino que son las mismas que se dan entre los subgrupos control. Por tanto, los hallazgos PSG sugieren que no existe una alteración en la arquitectura del sueño en el insomnio crónico ni en ninguno de sus subtipos. Además, los dos subgrupos de insomnio crónico no son distinguibles en términos de la frecuencia, gravedad o duración percibidas de las dificultades para conciliar o mantener el sueño, del despertar final adelantado, de la queja de insomnio *per se*, o de la somnolencia diurna. De hecho, el subtipo de insomnio crónico con duración corta de sueño, pese a tener un sueño objetivamente alterado, no refería una mayor nivel de somnolencia diurna. Además, los hallazgos subjetivos muestran que el subtipo de insomnio crónico con duración normal de sueño tiende a quejarse más frecuentemente de tener un sueño no reparador y de verse más afectados a nivel emocional por sus dificultades percibidas de sueño.

10.2. Estudio 2: Duración subjetiva y percepción distorsionada del sueño en el insomnio crónico

10.2.1. Sujetos

Debido a que de la muestra total de 1.741 sujetos sólo 1.300 informaron acerca de su duración subjetiva de sueño habitual, se dispuso para estos análisis de 109 sujetos en el grupo insomnio crónico y de 594 en el grupo control; siendo 362 los que tenían una duración normal de sueño y 341 una duración corta de sueño en la PSG. Así, para los análisis de esta muestra de 703 sujetos se disponía de 311 controles con duración normal de sueño, 283 controles con duración corta de sueño, 51 insomnes con duración normal de sueño, y 58 insomnes con duración corta de sueño. Las características sociodemográficas, clínicas y PSG de los grupos utilizados en este estudio fueron similares a las presentadas en las Tablas 10.1 y 10.2 (ver 10.1. Estudio 1).

10.2.2. Efectos principales y de interacción

En primer lugar, comprobamos los efectos del insomnio crónico, de la duración del sueño, y de su interacción sobre las variables de estimación objetiva y subjetiva del sueño utilizando una MANCOVA 2X2 que controlaba el efecto de las variables edad, género, grupo étnico, nivel educativo, IMC, problemas de salud física y de salud mental. La interacción *insomnio crónico X duración corta de sueño* no mostró significación multivariada en las variables subjetivas y objetivas de estimación del sueño (Wilk's $\lambda = 0.999$; $F = 0.195$; $p > 0.1$), hallándose una interacción univariada significativa sólo en aquella que medía la discrepancia en el tiempo total de sueño en términos de sobreestimación, buena estimación, y subestimación ($F = 3.97$; $p < 0.05$).

Tabla 10.4. Estimación subjetiva y objetiva del sueño en los subgrupos del estudio

	1. Control ≥ 6 h (n = 311)	2. Insomnio ≥ 6 h (n = 51)	3. Control < 6 h (n = 283)	4. Insomnio < 6 h (n = 58)	<i>F</i> Interacción	<i>F</i> Insomnio	<i>F</i> Duración del sueño	<i>post hoc</i>
ES ^a	83.4 \pm 0.5	82.7 \pm 1.3	60.5 \pm 0.6	58.6 \pm 1.2	0.38	0.70	547.75**	1 > 3; 2 > 4
TTS Objetivo ^b	6.7 \pm 0.1	6.7 \pm 0.1	4.9 \pm 0.1	4.8 \pm 0.1	0.05	0.77	487.76**	1 > 3; 2 > 4
TTS Subjetivo ^b	6.9 \pm 0.1	5.7 \pm 0.2	7.0 \pm 0.1	6.0 \pm 0.2	0.35	53.44**	1.48	1 > 2; 3 > 4
TTS Subjetivo ^a								
< 6 h	12.5	51.0	12.0	36.2				
6-7 h	27.7	21.6	23.7	29.3				
7-8 h	52.1	23.5	54.4	29.3	0.46	61.37**	2.86	1 > 2; 3 > 4
> 8 h	7.7	3.9	9.9	5.2				
Discrepancia en TTS ^b	0.2 \pm 0.1	-1.0 \pm 0.2	2.1 \pm 0.1	1.2 \pm 0.2	0.35	35.31**	140.95**	1 > 2; 1 < 3; 2 < 4; 3 > 4
Discrepancia en TTS ^a								
Sobreestimación	22.8	11.8	82.0	56.9				
Buena estimación	58.8	31.4	16.3	37.9	3.97*	44.22**	178.00**	1 < 2; 1 > 3; 2 > 4; 3 > 4
Subestimación	18.3	56.9	1.8	5.2				

^a los valores son porcentajes; ^b los valores son la media \pm el error típico de la media (SEM) ajustados por edad, género, grupo étnico, nivel educativo, IMC, salud física, y salud mental; ES = eficiencia de sueño; TTS = tiempo total de sueño; Discrepancia en TTS = TTS subjetivo – TTS objetivo; Sobreestimación = una discrepancia en TTS $\geq +1.0$ h; Buena estimación = una discrepancia en TTS entre -1.0h y +1.0h; Subestimación = una discrepancia en TTS ≤ -1.0 h; *P < 0.05 y **P < 0.01. Se utilizó la prueba *post hoc* de Bonferroni para las variables cuantitativas y regresión logística multivariada para variables nominales, controlando el efecto de edad, género, nivel educativo, grupo étnico, IMC, salud física y salud mental, se presentan sólo aquellas comparaciones *post hoc* significativas a los niveles P < 0.05 y P < 0.01

Se hallaron efectos multivariados significativos tanto para el factor insomnio crónico (Wilk's $\lambda = 0.919$; $F = 27.06$; $p < 0.0001$) como para el factor duración del sueño (Wilk's $\lambda = 0.556$; $F = 244.20$; $p < 0.0001$). Así, el factor insomnio crónico mostró efectos principales significativos en el tiempo total de sueño subjetivo ($p < 0.0001$) y en la discrepancia en el tiempo total de sueño ($p < 0.0001$), pero no en el tiempo total de sueño objetivo ($p > 0.1$), mientras que el factor duración del sueño mostró efectos principales significativos en la discrepancia en el tiempo total de sueño ($p < 0.0001$) y no en el tiempo total de sueño subjetivo ($p > 0.1$). En la Tabla 10.4 se presentan las medias ajustadas y los valores F para los efectos de interacción, y para los efectos principales del insomnio crónico y de la duración del sueño.

10.2.3. Diferencias entre los subgrupos del estudio

Como se muestra en la Figura 10.1, los efectos principales hallados sugerían efectos aditivos de los dos factores sobre las variables de estimación subjetiva del sueño, especialmente sobre la discrepancia en el tiempo total de sueño. Por ello, se realizaron comparaciones múltiples *post hoc* entre los 4 subgrupos del estudio.

El grupo insomnio crónico con duración corta de sueño, de forma similar a los controles con duración corta de sueño, sobreestimaban significativamente su tiempo total de sueño, mientras que el grupo insomnio crónico con duración normal de sueño, al contrario que los controles con duración normal de sueño, subestimaban significativamente su duración del sueño. En la Tabla 10.4 se presentan las medias ajustadas, los porcentajes y las comparaciones *post hoc* realizadas entre los subgrupos en las variables de tiempo total de sueño objetivo y subjetivo y discrepancia en tiempo total de sueño.

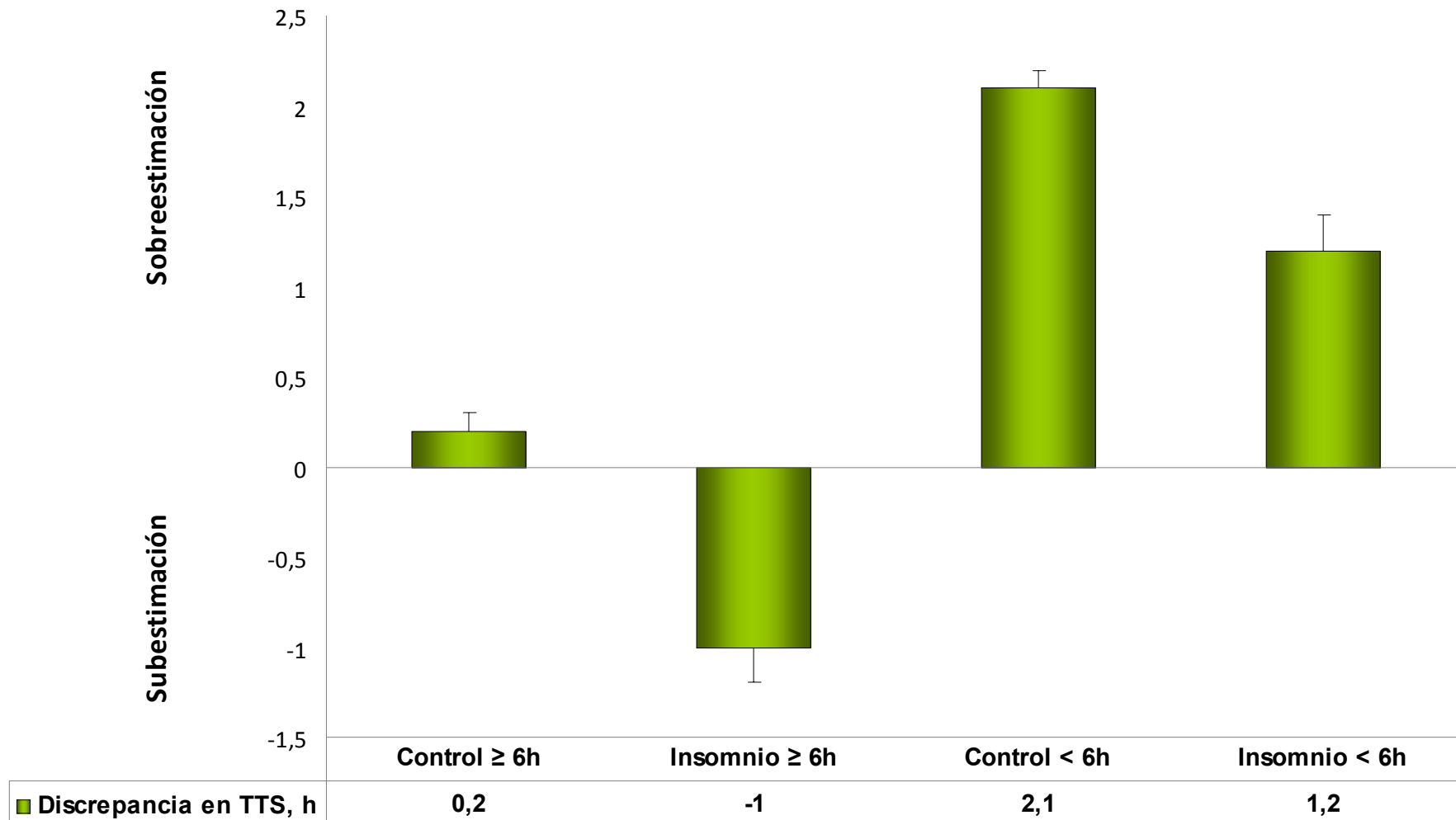


Figura 10.1. Estimación subjetiva del tiempo total de sueño en los subgrupos del estudio basados en la duración objetiva de sueño

Leyenda: las barras representan la media, en horas, ajustada por edad, género, grupo étnico, nivel educativo, IMC, salud física y salud mental. Los “bigotes” representan el error típico de la media. Discrepancia en TTS, h = tiempo total de sueño subjetivo – tiempo total de sueño objetivo, en horas.

Como se puede observar en la Tabla 10.4 ambos subgrupos de insomnio crónico referían significativamente menos tiempo total de sueño subjetivo cuando eran comparados con los dos subgrupos control, pero no diferían entre sí. Sin embargo, el grupo insomnio crónico con duración normal de sueño era el único en el que la presencia de una subestimación significativa de la duración del sueño (más de -1.0 horas) era muy frecuente (56.9%).

Estos resultados siguieron siendo significativos, y los valores de las medias muy similares a los presentados en la Tabla 10.4, incluso si se controlaba el efecto del número de despertares, %F1, y movimientos periódicos de las piernas durante el sueño.

10.2.4. Resumen

En resumen, este estudio demuestra que la mala percepción del sueño, entendida ésta como la tendencia a subestimar la duración del sueño, es una característica de los insomnes crónicos con duración normal de sueño, pero no de aquellos con duración corta de sueño, medida de forma objetiva. Esta mala percepción del sueño es independiente de otros factores habitualmente asociados con el insomnio o con la duración del sueño, como son el género, la edad, el nivel socioeconómico, la obesidad, la apnea del sueño, o la depresión. Por otro lado, este estudio demuestra que estos dos subtipos de insomnio crónico no son distinguibles en términos de su duración subjetiva de sueño. Por tanto, la subestimación del sueño es una característica muy prevalente en un determinado subtipo de insomnio crónico, aquel cuya duración del sueño es normal en la PSG.

10.3. Estudio 3: Perfil de personalidad y psicopatología en el insomnio crónico

10.3.1. Sujetos

De la muestra total inicial ($n = 1.741$), 1.300 sujetos cumplimentaron de forma válida el MMPI-2. Por ello, para este estudio se dispuso de 113 sujetos en el grupo insomnio crónico y de 588 en el grupo control; siendo 362 los que tenían una duración normal de sueño y 339 una duración corta de sueño en la PSG. Así, para los análisis de esta muestra de 701 sujetos se disponía de 307 controles con duración normal de sueño, 281 controles con duración corta de sueño, 55 insomnes con duración normal de sueño, y 58 insomnes con duración corta de sueño. Las características sociodemográficas, clínicas y PSG de los sujetos de este estudio no difirieron significativamente de las presentadas en las Tablas 10.1 y 10.2 (ver 10.1. Estudio 1).

10.3.2. Efectos principales y de interacción

Al igual que en los estudios anteriores, en primer lugar realizamos una MANCOVA 2X2 para estudiar los efectos del insomnio crónico, de la duración del sueño, y de su interacción sobre todas las escalas obtenidas mediante el MMPI-2, controlando el efecto de las variables edad, género, grupo étnico, nivel educativo, IMC, problemas de salud física y de salud mental. La interacción *insomnio crónico X duración del sueño* no mostró significación multivariada en las escalas del MMPI-2 (Wilk's $\lambda = 0.968$; $F = 0.149$; $p > 0.1$), hallándose tendencias estadísticas sólo para las interacciones univariadas en las escalas 7-PT ($F = 3.33$; $p < 0.07$), FY ($F = 2.67$; $p < 0.1$) y 4-PD ($F = 2.60$; $p < 0.1$).

Tabla 10.5. Puntuaciones en las escalas globales, clínicas y suplementarias/de contenido del MMPI-2 en los subgrupos del estudio

	1. Control \geq 6 h (n = 307)	2. Insomnio \geq 6 h (n = 55)	3. Control < 6 h (n = 281)	4. Insomnio < 6 h (n = 58)	<i>F</i> Interacción	<i>F</i> Insomnio	<i>F</i> Duración del sueño	<i>post hoc</i>
Globales								
MMPI-2 total	50.10 \pm 0.38	54.08 \pm 0.93	51.01 \pm 0.41	54.22 \pm 0.86	0.65	33.70**	0.87	1 < 2; 3 < 4
Elevaciones	0.70 \pm 0.08	1.38 \pm 0.19	0.87 \pm 0.08	1.34 \pm 0.18	1.30	22.40**	0.04	1 < 2; 3 < 4
Clínicas								
1-HS	54.19 \pm 0.64	60.02 \pm 1.56	55.81 \pm 0.68	61.43 \pm 1.44	0.12	36.44**	2.24	1 < 2; 3 < 4
2-D	50.76 \pm 0.68	58.89 \pm 1.64	52.24 \pm 0.72	57.43 \pm 1.52	2.27	36.01**	0.03	1 < 2; 3 < 4
3-HY	52.26 \pm 0.67	55.74 \pm 1.63	53.75 \pm 0.71	57.50 \pm 1.51	0.56	10.61**	3.43	3 < 4
4-PD	49.22 \pm 0.59	53.17 \pm 1.43	51.09 \pm 0.63	53.66 \pm 1.33	2.60	10.84**	0.25	1 < 2
6-PA	48.90 \pm 0.62	52.27 \pm 1.50	49.92 \pm 0.66	52.27 \pm 1.39	0.90	8.33**	0.03	1 < 2
7-PT	49.53 \pm 0.61	54.70 \pm 1.47	50.54 \pm 0.64	52.58 \pm 1.36	3.33	9.22**	0.02	1 < 2
8-SC	48.30 \pm 0.61	51.58 \pm 1.47	49.04 \pm 0.64	50.17 \pm 1.36	0.34	7.47**	0.12	1 < 2
9-MA	47.90 \pm 0.56	48.18 \pm 1.37	46.98 \pm 0.60	51.36 \pm 1.27	1.56	2.85	0.30	3 < 4
0-SI	49.86 \pm 0.59	52.20 \pm 1.43	49.76 \pm 0.63	51.57 \pm 1.33	0.90	9.39**	1.51	1 < 2
Suplementarias o de contenido								
DEP	47.64 \pm 0.58	53.45 \pm 1.40	47.92 \pm 0.61	52.92 \pm 1.30	0.93	36.58**	0.14	1 < 2; 3 < 4
ANS	47.95 \pm 0.56	53.81 \pm 1.35	48.67 \pm 0.59	49.63 \pm 1.25	0.92	7.11**	0.33	1 < 2; 2 > 4
FY	48.93 \pm 0.59	44.79 \pm 1.44	47.53 \pm 0.63	47.65 \pm 1.33	2.67	10.38**	0.00	1 > 2; 2 < 4

Los datos corresponden a la media \pm el error típico de la media, ajustadas por edad, género, grupo étnico, nivel educativo, IMC, salud física y salud mental; 1-HS = Hipocondriasis; 2-D = Depresión; 3-HY = Histeria; 4-PD = Desviación Psicopática; 6-PA = Paranoia; 7-PT = Psicastenia; 8-SC = Esquizofrenia; 9-MA = Hipomanía; 0-SI = Introversión Social; DEP = Depresión; ANS = Ansiedad; FY = Fuerza del Yo; *P < 0.05; ** P < 0.01. Se utilizó la prueba de Bonferroni para realizar las comparaciones múltiples *post hoc*, se presentan las comparaciones de interés significativas a los niveles P < 0.05 y P < 0.01.

Sólo se hallaron efectos multivariados significativos para el factor insomnio crónico (Wilk's $\lambda = 0.900$; $F = 6.20$; $p < 0.0001$) y no para el factor duración del sueño (Wilk's $\lambda = 0.984$; $F = 0.93$; $p > 0.1$).

Por tanto, el factor insomnio crónico mostró efectos principales significativos en todas las escalas globales, clínicas y suplementarias/de contenido, excepto una tendencia estadística en la escala clínica 9-MA ($p < 0.1$). De forma consistente con la falta de un efecto multivariado, el factor duración del sueño no mostró efectos principales significativos en ninguna de las escalas del MMPI-2. En la Tabla 10.5 se presentan las medias ajustadas y los valores F para los efectos de interacción, y para los efectos principales del insomnio crónico y de la duración del sueño.

10.3.3. Diferencias entre los subgrupos del estudio

En segundo lugar, se examinó la existencia de diferencias significativas en las escalas globales, clínicas y suplementarias o de contenido del MMPI-2 entre los 4 subgrupos del estudio, controlando el efecto potencial de los factores de confusión ya mencionados. En la Tabla 10.5 se presentan las medias ajustadas y las comparaciones *post hoc* realizadas entre los 4 subgrupos y que resultaron estadísticamente significativas.

En general, el grupo de insomnes crónicos con duración normal de sueño presentó de forma significativa mayores puntuaciones en 10 de las 12 escalas clínicas y suplementarias o de contenido, mientras que el grupo de insomnes crónicos con duración corta de sueño mostró de forma significativas mayores puntuaciones sólo en 5 de las 12 escalas clínicas y suplementarias o de contenido. Los insomnes crónicos con duración normal de sueño presentaban de forma significativa rasgos depresivos (2-D, D) y ansioso-rumiativos (7-PT, A) y pobres recursos de afrontamiento del estrés (FY). Los

insomnes crónicos con duración corta de sueño presentaban mayores puntuaciones en las escalas MMPI-2 indicativas de quejas somáticas (1-HS, 3-HY) y rasgos depresivos (2-D, D), así como mayor nivel de activación (9-MA). Las comparaciones realizadas entre los dos subgrupos de insomnio crónico revelaron que éstos sólo diferían en las escalas que evaluaban ansiedad cognitiva (ANS) y recursos de afrontamiento del estrés (FY). Los controles con duración normal de sueño y los controles con duración corta de sueño no difirieron en términos de puntuaciones medias en las escalas del MMPI-2.

Los resultados presentados en la Tabla 10.5 fueron replicados al comparar mediante modelos de regresión logística multivariada a los subgrupos del estudio en términos de elevaciones clínicamente significativas (puntuación $T \geq 65$) en las 9 escalas clínicas. La única excepción fue que dichos modelos revelaron elevaciones significativas en los controles con duración corta de sueño en las escalas 4-PD ($p < 0.05$) y 6-PA ($p < 0.05$) al ser comparados con los controles con duración normal de sueño (ver Tabla 10.6).

Tabla 10.6. Porcentaje de elevaciones en las escalas clínicas del MMPI-2 en cada uno de los subgrupos del estudio

	1. Control ≥ 6 h (n = 307)	2. Insomnio ≥ 6 h (n = 55)	3. Control < 6 h (n = 281)	4. Insomnio < 6 h (n = 58)	<i>post hoc</i>
1-HS	15.0	35.0	20.5	43.9	1 < 2; 3 < 4
2-D	8.6	38.3	10.1	25.6	1 < 2; 3 < 4
3-HY	10.6	22.0	10.4	26.8	3 < 4
4-PD	7.2	20.0	9.3	13.4	1 < 2; 1 < 3
6-PA	3.9	15.0	5.5	8.5	1 < 3
7-PT	7.8	18.3	6.3	11.0	1 < 2
8-SC	5.3	18.3	4.7	12.2	1 < 2; 3 < 4
9-MA	6.1	9.8	3.0	13.3	3 < 4
0-SI	8.1	22.0	4.9	15.9	1 < 2

Tabla 10.6. Continuación. Leyenda.

Los datos corresponden a porcentajes no ajustados. la media \pm el error típico de la media, ajustadas por edad, género, grupo étnico, nivel educativo, IMC, salud física y salud mental. 1-HS = Hipocondriasis; 2-D = Depresión; 3-HY = Histeria; 4-PD = Desviación Psicopática; 6-PA = Paranoia; 7-PT = Psicastenia; 8-SC = Esquizofrenia; 9-MA = Hipomanía; 0-SI = Introversión Social. Se utilizó regresión logística binaria multivariada ajustando por edad, género, grupo étnico, nivel educativo, IMC, salud física y salud mental para realizar las comparaciones múltiples *post hoc*, se presentan sólo aquellas comparaciones significativas a los niveles $P < 0.05$ y $P < 0.01$.

Por último, dado que los dos subgrupos de insomnio crónico mostraron un perfil MMPI-2 diferente al ser comparados con sus respectivos controles en términos de puntuaciones medias o de elevaciones en las escalas clínicas, se realizó un análisis de códigos MMPI-2. El análisis mostró que el 73.2% de esta muestra de insomnes crónicos de la población general produjo al menos 1 de los 7 códigos MMPI habituales de muestras clínicas de insomnes crónicos (Kales et al, 1976; Kales et al, 1983). En la Tabla 10.7 se presenta el porcentaje de códigos en cada subgrupo de insomnio crónico. Se hallaron diferencias significativas entre los insomnes crónicos con duración normal de sueño y los insomnes crónicos con duración corta de sueño en la frecuencia de los códigos 278, 237/273 y 127/271. Así, los códigos de los insomnes crónicos con duración corta de sueño indicaban quejas y preocupaciones somáticas, humor depresivo, y una mala salud física, mientras que los códigos de los insomnes crónicos con duración normal de sueño reflejaban humor depresivo, introversión, ansiedad, y rumiación.

Tabla 10.7. Porcentaje de códigos MMPI-2 en los dos subgrupos de insomnio crónico

	Insomnio \geq 6h (n = 55)	Insomnio < 6h (n = 58)	P
278	16.7	3.7	0.020*
231/312	18.3	22.0	---
237/273	15.0	4.9	0.045*
127/271	6.7	24.4	0.016*
234/432	6.7	7.3	0.714
247	5.0	4.9	0.980
248	6.7	4.9	0.828

* $P < .05$, regresión logística binaria multivariada ajustando por edad, género, grupo étnico, nivel educativo, IMC, salud física y salud mental. El código 231/312 se utilizó como categoría de referencia.

10.3.4. Estudio longitudinal

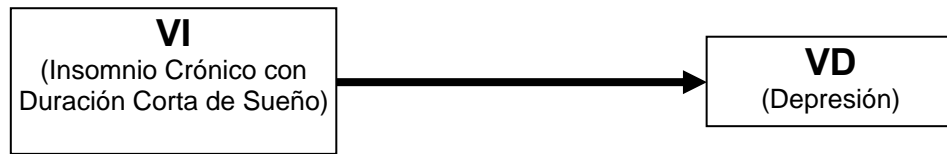
De los 1.741 sujetos iniciales (fase 2), se dispuso para el estudio longitudinal de una muestra total de 1.361 sujetos que fueron evaluados a los 5 años de seguimiento (fase 3). Así, 113 sujetos pertenecieron al grupo insomnio crónico y 588 al grupo control; siendo 362 los que tenían una duración normal de sueño y 339 una duración corta del sueño en la PSG. Para los análisis de esta muestra de 701 sujetos se disponía de 307 controles con duración normal de sueño, 281 controles con duración corta de sueño, 55 insomnes con duración normal de sueño, y 58 insomnes con duración corta de sueño. Las características sociodemográficas, clínicas y PSG de los grupos utilizados en este estudio fueron similares a las presentadas en las Tablas 10.1 y 10.2 (ver *10.1. Estudio 1*) no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre las muestras.

Los modelos de regresión logística multivariada utilizados para predecir el riesgo de padecer depresión a los 5 años de seguimiento se construyeron de forma similar a aquellos realizados en estudios previos que demostraron un mayor riesgo de hipertensión (Vgontzas et al, 2009a) y diabetes tipo 2 (Vgontzas et al, 2009b) en el insomnio crónico con duración corta de sueño. La única modificación que se realizó fue que en el presente estudio se evaluó, además, el papel mediador del grado de ajuste psicológico/de personalidad (medido mediante la variable “MMPI-2 total”) entre los distintos subgrupos del estudio y la presencia de depresión a los 5 años de seguimiento.

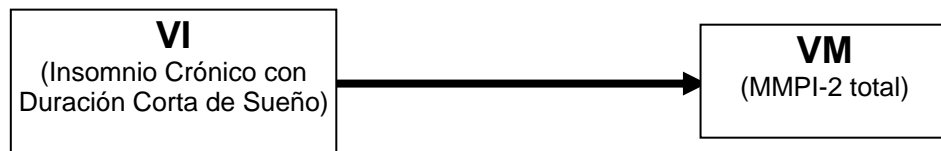
Para estudiar el papel mediador de una variable mediante regresión logística multivariada se deben cumplir los siguientes requisitos (Frazier, Tix y Barron, 2004):

1. La variable independiente (VI) debe estar relacionada de forma significativa con la variable dependiente (VD). Es decir, el factor

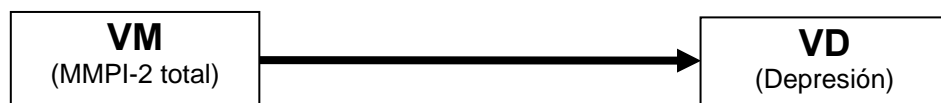
insomnio crónico con duración corta de sueño debe por sí solo predecir la presencia de depresión a los 5 años de seguimiento.



2. La variable independiente (VI) debe estar significativamente relacionada con la variable mediadora (VM). Es decir, el factor insomnio crónico con duración corta de sueño debe por sí solo estar relacionado con la variable MMPI-2 total (ver Tabla 10.5).

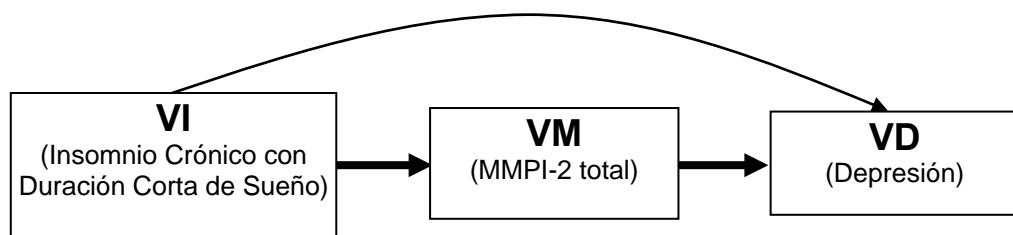


3. La variable mediadora (VM) debe estar significativamente relacionada con la variable dependiente (VD). Es decir, la variable MMPI-2 total debe por sí sola predecir la presencia de depresión a los 5 años de seguimiento.



4. Para poder afirmar que la VM tiene realmente un papel mediador, la inclusión de la VM en el modelo de regresión debe disminuir significativamente el grado de predicción de la VI sobre la VD. Es decir, si al incluir la variable MMPI-2 total en el modelo de regresión el nivel de significación (P) y el valor predictivo (Odds Ratio) del factor

insomnio crónico con duración corta de sueño disminuye significativamente (test de Sobel) podremos afirmar que dicha variable media la relación entre aquel subgrupo y la presencia de depresión a los 5 años de seguimiento. Si no ocurriese esto, podremos afirmar que el riesgo de presencia de depresión a los 5 años de seguimiento en el insomnio crónico con duración corta de sueño es independiente de la variable MMPI-2 total.



Los modelos de regresión 1 y 2 de la Tabla 10.8 muestran que ambos subgrupos de insomnio crónico están significativa e independientemente relacionados con la presencia de depresión a los 5 años de seguimiento. Por tanto se cumple el criterio 1 para estudiar mediación.

Los análisis realizados previamente en el apartado 10.3.3. *Diferencias entre los subgrupos del estudio* mostraron que los dos subgrupos de insomnio crónico estaban significativamente relacionados con altas puntuaciones en la escala global MMPI-2 total (ver Tabla 10.5). Por tanto se cumple el criterio 2 para estudiar mediación.

El tercer modelo de regresión de la Tabla 10.8 muestra que la variable MMPI-2 total está significativa e independientemente relacionada con la presencia de depresión a los 5 años de seguimiento. Se cumple por tanto el criterio 3 para estudiar mediación.

Tabla 10.8. Modelos de regresión logística para predecir la presencia de depresión a los 5 años de seguimiento (fase 3)

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
Control \geq 6 h	1.00	---	1.00	---	1.00	---
Insomnio \geq 6 h	3.05 (1.34-6.93)	0.008**	2.89 (1.26-6.68)	0.013*	1.89 (0.76-4.73)	0.172
Control < 6 h	1.19 (0.64-2.19)	.583	1.29 (0.68-2.47)	0.435	1.26 (0.65-2.43)	0.499
Insomnio < 6 h	3.80 (1.83-7.90)	0.0001**	3.00 (1.35-6.66)	0.007**	2.57 (1.14-5.80)	0.023*
MMPI-2 total	---	---	---	---	1.25 (1.06-1.47)	0.009**

Modelo 1. Ajustado por género, edad, grupo étnico, IMC, consumo de tabaco, y de alcohol,

Modelo 2. Ajustado por género, edad, grupo étnico, IMC, consumo de tabaco, de alcohol, y depresión en la fase 2 del estudio transversal.

Modelo 3. Ajustado por género, edad, grupo étnico, IMC, consumo de tabaco, consumo de alcohol, y depresión en la fase 2 del estudio transversal, y MMPI-2 total.

En todos los modelos el grupo “control \geq 6 h” se utilizó como categoría de referencia. MMPI-2 total = puntuación media en las escalas clínicas del MMPI-2 (grado de ajuste psicológico/de personalidad). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

Finalmente, el tercer modelo de regresión de la Tabla 10.8 confirma además que al incluir la variable MMPI-2 total el valor P y el valor del OR disminuyen significativamente (test de Sobel = 2.30; $P < 0.05$) únicamente para el grupo insomnio crónico con duración normal de sueño. Es decir, podemos afirmar que la variable MMPI-2 total media la relación entre el insomnio crónico con duración normal de sueño y la presencia de depresión a los 5 años, pero no la relación entre el insomnio crónico con duración corta de sueño y la presencia de depresión a los 5 años que sigue siendo fuerte ($OR = 2.57$) y estadísticamente significativa ($P < 0.05$). Se cumple por tanto el criterio 4 de mediación para el grupo de insomnes crónicos con duración normal de sueño, pero no para los insomnes crónicos con duración corta de sueño.

10.3.5. Resumen

Este tercer estudio demuestra que los insomnes crónicos con duración normal de sueño presentan un perfil MMPI-2 congruente con rasgos de personalidad depresivos y ansioso-rumiativos y pobres recursos de afrontamiento del estrés, mientras que los insomnes crónicos con duración corta de sueño presentan un perfil MMPI-2 caracterizado por humor depresivo, quejas somáticas, y preocupación o ansiedad referida a la salud física. Por otro lado, el estudio longitudinal demuestra que el insomnio crónico con duración corta de sueño presenta un mayor riesgo de padecer depresión que el insomnio crónico con duración normal de sueño. Además, el estudio sugiere que los factores psicológicos (es decir, el grado de ajuste psicológico medido mediante el MMPI-2) no permiten explicar este mayor riesgo de depresión en el insomnio crónico con duración corta de sueño, pero sí parecen mediar parcialmente el riesgo de depresión en los insomnes crónicos con duración normal de sueño.

10.4. Estudio 4: Rendimiento neuropsicológico en el insomnio crónico²

² Este estudio será publicado en: Fernández-Mendoza, J., Calhoun, S., Bixler, E.O., Pejovic, S., Karatazaki, M., Liao, D., Vela-Bueno, A., Ramos-Platon, M.J., Sauder, K.A., y Vgontzas, A.N. (2010c). Insomnia with Objective Short Sleep Duration is Associated with Deficits in Neuropsychological Performance: A General Population Study. *Sleep*, 33, en prensa.

10.4.1. Sujetos

Un total de 1.405 sujetos cumplieron completamente la batería de evaluación neuropsicológica. De ellos, 116 sujetos pertenecían al grupo insomnio crónico y 562 al grupo control; siendo 408 los que tenían una duración normal de sueño y 270 una duración corta de sueño en la PSG. Así, para los análisis de esta muestra de 678 sujetos se disponía de 343 controles con duración normal de sueño, 219 controles con duración corta de sueño, 65 insomnes con duración normal de sueño, y 51 insomnes con duración corta de sueño. Las características sociodemográficas, clínicas y PSG de los grupos utilizados en este estudio no fueron significativamente diferentes de las presentadas en las Tablas 10.1 y 10.2 (ver 10.1. Estudio 1).

10.4.2. Efectos principales y de interacción

En primer lugar comprobamos los efectos del insomnio crónico, de la duración del sueño, y de su interacción sobre todas las pruebas de evaluación neuropsicológica utilizando una MANCOVA 2X2 que controlaba el efecto de las variables edad, género, educación, grupo étnico, IMC, problemas de salud física y de salud mental. La interacción *insomnio crónico X duración del sueño* (Wilk's $\lambda = 0.963$; $F = 2.104$; $p < 0.05$) resultó significativa en las pruebas SDMT ($p < 0.05$), TMT-B ($p < 0.01$), TMT B-A ($p < 0.01$), y número de errores ($p < 0.08$) y omisiones ($p < 0.05$) en BVRT. Estas interacciones significativas sugerían efectos sinérgicos entre el insomnio crónico y la duración corta de sueño en estas cuatro pruebas neuropsicológicas. Así, se halló un efecto multivariado significativo para la duración del sueño (Wilk's $\lambda = 0.956$; $F =$

2.534; $p < 0.01$), mientras que el insomnio crónico por sí solo no demostró tener un efecto multivariado significativo (Wilk's $\lambda = 0.981$; $F = 1.034$; $p > 0.1$). En la Tabla 10.9 se presentan las medias ajustadas y los valores F para los efectos de interacción y para los efectos principales del insomnio crónico y de la duración del sueño.

10.4.3. Diferencias entre los subgrupos del estudio

Dadas las interacciones significativas observadas entre el insomnio crónico y la duración objetiva del sueño, examinamos mediante una MANCOVA las posibles diferencias entre los 4 subgrupos resultantes de dicha interacción. Se realizaron comparaciones múltiples con el objetivo de comparar a todos los grupos con el grupo control con duración normal de sueño mientras se controlaba el efecto de los factores de confusión antes mencionados.

La prueba *post hoc* de Dunnet reveló diferencias significativas entre los grupos insomnio crónico con duración corta de sueño y control con duración normal de sueño en SDMT ($p < 0.01$), TMT-B ($p < 0.05$), TMT B–A ($p < 0.05$), y número total de errores ($p < 0.05$) y de omisiones ($p < 0.05$) en el BVRT, siendo el grupo constituido por insomnes el que presentaba un peor rendimiento cognitivo (ver Tabla 10.9). Estos análisis también mostraron que el grupo insomnio crónico con duración normal de sueño no era significativamente distinto del grupo control con duración normal de sueño en términos de su rendimiento neuropsicológico. Además, el grupo control con duración corta de sueño mostró un peor rendimiento en SDMT ($p < 0.05$) al ser comparado con el grupo control con duración normal de sueño. Finalmente, el grupo insomnio crónico con duración corta de sueño mostró un peor rendimiento en TMT-B ($p < 0.05$), TMT B–A ($p < 0.08$) y número de omisiones en el BVRT ($p < 0.01$) que el grupo control con duración corta de sueño. No se hallaron diferencias significativas en la versión oral o

escrita del TWFT entre ninguno de los grupos. Estos resultados seguían siendo significativos (Wilk's $\lambda = 0.890$; $F = 2.151$; $p < 0.01$), y los valores de las medias muy similares a los presentados en la Tabla 10.9, incluso si se controlaba el efecto del número de despertares, %F1, y movimientos periódicos de las piernas durante el sueño. Los resultados tampoco se vieron afectados si se controlaba el efecto de la variable depresión por separado o si se excluían los sujetos con PLMS de los análisis.

Con el objetivo de poder interpretar mejor el perfil neuropsicológico encontrado en los subgrupos que mostraron alteraciones significativas en alguna de las pruebas de rendimiento cognitivo, se realizaron correlaciones parciales (controlando por los factores de confusión) entre las pruebas neuropsicológicas dentro de cada uno de los subgrupos.

En el grupo insomnio crónico con duración corta de sueño, las omisiones en el BVRT correlacionaban significativamente con el rendimiento en TMT B–A ($r = 0.54$; $p < 0.01$); así mismo, las perseveraciones en el BVRT correlacionaban significativamente con el rendimiento en TMT B–A ($r = 0.33$; $p < 0.05$), pero no con aquel en SDMT ($r = -0.21$; $p > 0.1$). En el grupo control con duración corta de sueño, el rendimiento en TMT B–A no correlacionaba significativamente ni con la omisiones ($r = -0.04$; $p > 0.1$) ni con las perseveraciones ($r = -0.06$; $p > 0.1$) en el BVRT.

Tabla 10.9. Puntuaciones medias en las pruebas de evaluación neuropsicológica de los subgrupos de insomnio crónico y control

	1. Control \geq 6h (n = 343)	2. Insomnio \geq 6h (n = 65)	3. Control $<$ 6h (n = 219)	4. Insomnio $<$ 6h (n = 51)	F Interacción	F Insomnio	F Duración del sueño	post hoc
MMSE								
Total ^a	29.2 \pm 1.0	29.0 \pm 1.3	29.2 \pm 1.0	29.1 \pm 1.1	0.51	2.09	0.02	---
SDMT								
Aciertos ^a	50.6 \pm 8.9	52.4 \pm 9.2	48.6 \pm 9.0	46.3 \pm 8.9	5.00*	0.07	16.69**	1 > 3; 1 > 4
TMT								
TMT-A, s ^a	31.5 \pm 10.9	32.0 \pm 11.4	31.1 \pm 11.2	33.2 \pm 11.0	0.52	1.19	0.11	---
TMT-B, s ^a	75.2 \pm 33.5	68.0 \pm 34.6	77.5 \pm 34.0	87.8 \pm 33.5	6.59**	0.12	8.08**	1 < 4; 3 < 4
TMT B-A, s ^a	43.7 \pm 29.4	36.0 \pm 30.5	46.4 \pm 30.0	54.6 \pm 29.4	7.03**	0.00	9.67**	1 < 4; 3 < 4
BVRT								
Aciertos ^a	6.8 \pm 1.7	6.8 \pm 1.7	6.6 \pm 1.6	6.3 \pm 1.6	0.01	1.88	3.07	---
Errores ^a	4.8 \pm 2.8	5.2 \pm 2.8	5.1 \pm 2.8	5.7 \pm 2.7	3.39	0.85	4.45*	1 < 4
Omisiones ^a	0.4 \pm 0.9	0.4 \pm 1.0	0.4 \pm 0.9	0.7 \pm 0.9	4.33*	1.77	4.22*	1 < 4; 3 < 4
Distorsiones ^a	2.1 \pm 1.7	2.3 \pm 1.8	2.4 \pm 1.8	2.3 \pm 1.7	0.91	0.04	0.26	---
Perseveraciones ^a	0.7 \pm 0.9	0.7 \pm 1.0	0.7 \pm 0.9	0.8 \pm 0.9	0.41	0.35	0.02	---
Rotaciones ^a	0.8 \pm 0.9	0.8 \pm 1.0	0.7 \pm 0.9	1.0 \pm 0.9	0.99	1.25	0.13	---
Mala localización ^a	0.7 \pm 0.9	0.7 \pm 1.0	0.8 \pm 1.0	0.9 \pm 1.0	0.01	0.17	1.40	---
Tamaño erróneo ^a	0.1 \pm 0.4	0.1 \pm 0.5	0.1 \pm 0.4	0.1 \pm 0.4	0.34	0.08	0.21	---
TWFT								
Oral, palabras ^a	11.6 \pm 4.3	12.2 \pm 4.3	11.7 \pm 4.3	12.1 \pm 4.2	0.00	1.34	0.01	---
Escrito, palabras ^a	11.6 \pm 3.7	12.1 \pm 3.9	11.7 \pm 3.8	11.3 \pm 3.7	1.91	0.02	0.54	---

^a los valores corresponden a la media \pm desviación típica ajustadas por edad, género, educación, grupo étnico, IMC, salud física y salud mental; MMSE = Mini Mental Status Examination; SDMT = Symbol Digit Modalities Test; TMT = Trail Making Test; BVRT = Benton Visual Retention Test; TWFT = Thurstone Word Fluency Test; * P < 0.05; ** P < 0.01. Se presentan sólo aquellas comparaciones *post hoc* significativas a los niveles P < 0.05 y P < 0.01.

10.4.4. Resumen

En resumen, este estudio demuestra que los insomnes crónicos con duración corta de sueño presentan alteraciones significativas en pruebas de rendimiento neuropsicológico. Este peor rendimiento cognitivo es independiente de otros factores habitualmente asociados con el insomnio, con la duración del sueño, o con alteraciones en pruebas neuropsicológicas, como son la edad, el nivel educativo, el estatus socioeconómico, la obesidad, la depresión o la apnea del sueño. Específicamente, se encontraron alteraciones significativas en el subgrupo de insomnes crónicos con duración corta de sueño en aquellas pruebas que evalúan velocidad de procesamiento, atención alternante, y memoria visual a corto plazo. Este perfil sugiere alteraciones en el “control ejecutivo de la atención”.

Capítulo 11

Discusión y Conclusiones

“The best cure for insomnia is to get a lot of sleep”

William Claude Fields

11.1. Discusión general e implicaciones teóricas

El objetivo general de la presente Tesis era mejorar nuestro conocimiento acerca de la relación entre las medidas objetivas de sueño y las características clínicas, polisomnográficas, psicopatológicas y neuropsicológicas del insomnio crónico. Los resultados de los estudios presentados concuerdan con los pocos estudios recientes que han demostrado que la duración corta de sueño en el insomnio es un indicador biológico de la gravedad del trastorno (Vgontzas et al, 2001a; Vgontzas et al, 2009a; Vgontzas et al, 2009b) y que los sujetos con insomnio crónico con duración normal de sueño presentan características psicológicas específicas (Edinger et al, 2000). Así, nuestros estudios han aportado resultados novedosos que permiten explicar algunas lagunas que se encuentran en la literatura sobre el insomnio.

11.1.1. Dos subtipos de insomnio crónico

En primer lugar, los hallazgos de los estudios incluidos en esta Tesis sugieren que las medidas objetivas de la duración de sueño en el insomnio permiten identificar dos subtipos de insomnio crónico, los cuales difieren no sólo en su gravedad biológica, como por ejemplo la presencia de alteraciones neuropsicológicas o de depresión, sino también en sus características clínicas subjetivas y objetivas.

En el *estudio 1*, la polisomnografía (PSG) ha permitido confirmar que la queja de insomnio crónico es independiente de presentar un sueño objetivamente alterado. Es decir, los insomnes crónicos de nuestro estudio tenían aproximadamente la misma probabilidad (50%) de presentar o no un sueño alterado medido mediante PSG. Este hallazgo coincide con los estudios que han utilizado criterios clínicos similares (p.ej., queja, duración y gravedad percibidas) para definir el insomnio crónico en muestras constituidas exclusivamente o en parte por sujetos de la población general y que han

hallado o bien una falta de alteraciones objetivas del sueño o bien unas alteraciones objetivas mínimas (Buysse et al, 2008; Edinger et al, 1997; Edinger et al, 2008; Rosa y Bonnet, 2000; Edinger et al, 2001; Freedman, 1986; Haynes et al, 1985; Means et al, 2003; Orff et al, 2007; Seidel et al, 1984; Sugerman et al, 1985; ver Tabla 3.1).

A diferencia de otros estudios que han examinado las características PSG de los insomnes, nuestro trabajo se fundamenta en la hipótesis de que la duración objetiva de sueño puede ser un indicador útil para discriminar a los individuos con insomnio crónico. Tan sólo un estudio hasta la fecha ha utilizado una metodología similar por la cual se obtienen dos subgrupos de controles y dos subgrupos de insomnes (Edinger et al, 2000), pero éste presentaba problemas de potencia estadística y se centró exclusivamente en aspectos psicológicos.

Nuestro estudio PSG ha demostrado que los insomnes con duración corta de sueño presentan una alteración objetiva del sueño, pero no ha revelado que difieran en ningún parámetro tanto de la continuidad como de la arquitectura del sueño respecto de los controles con duración corta de sueño. De igual modo, los insomnes con duración normal de sueño tampoco evidenciaron características PSG referidas a la arquitectura del sueño específicas al ser comparados con sus respectivos controles.

Por ejemplo, tanto los subgrupos de controles como de insomnes con duración corta de sueño presentaban de forma significativa un mayor porcentaje de fase 1 del sueño no-REM y un menor porcentaje y una mayor latencia de sueño REM. El hecho de que ambas alteraciones se den tanto en los controles como en los insomnes hace dudar de su especificidad para el insomnio. Estos mayores y menores porcentajes de fase 1 y sueño REM, respectivamente, en los individuos con duración corta de sueño se podrían explicar mejor por la mayor fragmentación del sueño (número de despertares) que presentan los sujetos y por el hecho de que la cantidad de sueño REM es mayor durante

el último tercio de la noche y, por tanto, estos individuos al dormir poco y despertarse frecuentemente se “quitarían” una buena cantidad de sueño REM. Estos hallazgos además explicarían los de estudios previos en los que se halló un menor porcentaje de sueño REM y que si se inspecciona la Tabla 3.1 se puede observar que son aquellos en los que los sujetos mostraban una duración de sueño significativamente menor que los controles (Bastien et al, 2008; Bonnet y Arand, 1995; Feige et al, 2008; Gillin et al, 1979; Jurysta et al, 2009; Krystal et al, 2002; Monroe, 1967; Salin-Pascual et al, 1992). Sin embargo, estos hallazgos acerca de la arquitectura del sueño en controles e insomnes con duración corta de sueño podrían explicarse también por el “efecto de la primera noche”, que se discutirá en las limitaciones de este estudio (ver apartado 11.2).

Por otro lado, algunos autores han planteado que en el insomnio crónico, o en alguno de sus subtipos, existiría una alteración homeostática puesta de manifiesto por una menor cantidad de sueño delta (Frankel et al, 1976; Gaillard et al, 1978; Pigeon y Perlis, 2006; Parrino et al, 2009; Salin-Pascual et al, 1992; Terzano et al, 2003). Nuestro estudio no parece confirmar dicha hipótesis para ninguno de los dos subtipos de insomnes crónicos estudiados.

Mientras que los insomnes con duración corta de sueño presentaban unas características PSG acordes con sus características clínicas subjetivas, es decir, dificultades para conciliar o mantener el sueño, despertar final adelantado, o la sensación de tener un sueño no reparador, los insomnes con duración normal de sueño se quejaban en igual grado acerca de estas dificultades que no se veían confirmadas por la PSG. Además, estos últimos se quejaban significativamente más de tener un sueño no reparador, percibiéndolo como mucho más grave. Aunque los dos subtipos de insomnes no difirieron en las medias de somnolencia diurna, un aspecto esperable ya que ésta no es una manifestación típica del insomnio como se ha mencionado ampliamente en los

Capítulos 3 y 4, los insomnes con duración normal de sueño sí se quejaban más intensamente de que sus alteraciones percibidas de sueño repercutían negativamente, en forma de irritabilidad y/o cansancio, sobre su funcionamiento diurno.

La sensación de tener un sueño no reparador es una de las características clínicas nocturnas del insomnio tanto en el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) como en la ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Ésta se define, por lo general, como la sensación subjetiva de no sentirse descansado al despertarse por la mañana (Morlock et al, 2006; Ohayon y Hong, 2002). Algunos estudios epidemiológicos recientes han sugerido que podría existir un grupo de insomnes que no refieren dificultades con el sueño pero sí exclusivamente esta sensación de tener un sueño no reparador junto a quejas de deterioro del funcionamiento diurno (p.ej., somnolencia, fatiga, irritabilidad, peor rendimiento y calidad de vida) que serían igual de graves que las de aquellos que se quejan de dificultades para conciliar y/o mantener el sueño (Ohayon, 2005).

Ohayon y Roth (2001) han sugerido que la queja principal de sueño no reparador se daría especialmente en aquellos sujetos que presentan una duración normal de sueño. Un estudio reciente ha confirmado que los sujetos que únicamente se quejan de un sueño no reparador presentan una duración objetiva de sueño similar a la de los sujetos sanos de control (Roth et al, 2010). Además, al estudiar el patrón cíclico alternante (CAP) del EEG en sujetos con insomnio se ha observado que la presencia cíclica de *arousals* corticales correlaciona con la sensación subjetiva de tener un sueño no reparador (Terzano et al, 2003). Ningún otro estudio ha replicado este hallazgo.

Dada la poca especificidad del sueño no reparador como constructo, al asociarse éste con muchos otros trastornos o problemas de salud (Ohayon y Roth, 2001; Ohayon, 2005), algunos autores han concluido que no existe apoyo empírico suficiente que

permita conceptualizar el sueño no reparador como un síntoma primario del insomnio equiparable a las dificultades para conciliar o mantener el sueño (Stone et al, 2008).

De hecho, en nuestro estudio aunque los insomnes con duración normal de sueño se quejaban más frecuentemente de tener un sueño no reparador, las dificultades para conciliar o mantener el sueño se distribuían de forma similar entre los dos subtipos. Esto indicaría simplemente que los insomnes con duración normal de sueño se quejan, en general, más intensamente acerca de la calidad de su sueño y su repercusión sobre el funcionamiento diurno.

El hallazgo que sí parece ser más consistente en los distintos estudios epidemiológicos es que el sueño no reparador está íntimamente relacionado con la presencia de psicopatología o con altos niveles de ansiedad o depresión, y más consistentemente con la ansiedad (Ohayon y Roth, 2001; Ohayon y Partinen, 2002; Ohayon, 2005; Stone et al, 2008; Taylor et al, 2005). De hecho, como discutiremos más adelante, los insomnes con duración normal de sueño, que se quejaban más intensamente de tener un sueño no reparador y de una mayor repercusión del insomnio sobre el funcionamiento diurno, se caracterizaban por presentar unos mayores niveles de ansiedad y peores recursos de afrontamiento.

Por otro lado, aunque los dos subtipos de insomnio diferían en la gravedad percibida de la calidad de sueño, no exhibieron diferencias significativas en términos de la cantidad de sueño que decían obtener habitualmente (ver Tabla 10.4). Así, la gran mayoría de individuos en los dos subgrupos de insomnes referían que su duración de sueño era habitualmente menor de 7 horas.

Los primeros estudios que examinaron la estimación que hacían los insomnes de su sueño respecto de la PSG sugirieron que la tendencia a referir una duración de sueño menor a la que realmente obtenían, es decir, la tendencia a subestimar la duración de su

sueño, era un rasgo genérico a todos los insomnes (Borkovec et al, 1981; Carskadon et al, 1976; Frankel et al, 1976; Kales y Kales, 1984; Reynolds et al, 1991; Salin-Pascual et al, 1992). Desde entonces, esta idea ha permanecido en el diagnóstico de “insomnio primario” del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) y ha prevalecido en la literatura (Kales y Kales, 1984; Morin, 1993; Perlis et al, 2005).

Estudios más recientes han mostrado que el grado y la dirección en la que los insomnes estiman su duración de sueño puede ser muy variable (Edinger y Fins, 1995; Krystal et al, 2002; Means et al, 2003; Mendelson, 1995) y que la precisión con la que se realiza dicha estimación podría discriminar distintos subgrupos de insomnes (Edinger y Krystal, 2003). Sin embargo, muchos de estos estudios no han producido hallazgos clínicamente significativos al crear mediante análisis de conglomerados una gran cantidad de subgrupos de insomnes en base a la dirección y el grado de su estimación (Edinger y Fins, 1995; Means et al, 2003). Por ello, se desconocen los factores implicados en la mala percepción del sueño en las personas con insomnio crónico.

Durante una primera época se pensó que la estimación de la duración de sueño dependería fundamentalmente de la precisión con la que los sujetos perciben el tiempo, que a su vez dependería de factores como la cantidad, el contenido y el contexto situacional en el que se procesa la información (Coren et al, 2003). Sin embargo, todos los estudios que han intentado evaluar si los insomnes tienen una alteración “pura” en la percepción del tiempo han producido hallazgos negativos (Fichten et al, 2005; Mercer et al, 2002; Rioux et al, 2006; Tang y Harvey, 2005; Tang et al, 2007), lo que sugiere que otros factores distintos del procesamiento perceptivo del tiempo podrían estar implicados en la mala percepción o estimación del sueño.

En el segundo estudio de la presente investigación, sólo los insomnes con duración normal de sueño mostraron una subestimación grave de su duración de sueño,

mientras que los insomnes con duración corta de sueño sobreestimaban significativamente su duración de sueño. Estos hallazgos concuerdan con aquellos estudios en los que, si se examina bien sus datos, se puede observar que los insomnes con un sueño objetivamente alterado tienden a mostrar una sobreestimación de su duración de sueño (Bonnet y Arand, 1998; Edinger y Fins, 1995; Feige et al, 2008; Krystal et al, 2002; Means et al, 2003; Mendelson, 1995). Por tanto, nuestro estudio es el primero en demostrar que uno de los factores implicados en la mala percepción del sueño en el insomnio es la duración objetiva de sueño, y que es el subtipo de insomnes con duración normal de sueño el que subestima de forma significativa su duración de sueño.

Por otro lado, en nuestro estudio los sujetos control sobreestimaban su duración de sueño. Este hallazgo coincide con el de otros estudios epidemiológicos que han hallado que los individuos de la población general habitualmente tienden a sobreestimar su duración de sueño (Lauderdale et al, 2006; Silva et al, 2007; Van Den Berg et al, 2008). Mientras que los controles con duración normal de sueño estimaban con bastante precisión su duración de sueño, los controles con corta duración de sueño mostraban una gran sobreestimación de su duración de sueño. Los factores que explicarían este hecho requieren más investigación, ya que como veremos más adelante estos sujetos de control mostraron ciertas diferencias psicológicas en el MMPI-2, aunque pequeñas, respecto de los sujetos de control con duración normal de sueño.

Al contrario de lo que se ha planteado habitualmente, por ejemplo en el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000; Reynolds et al, 1991), nuestro estudio indica que la subestimación de la duración de sueño no es un rasgo genérico a todos los insomnes. La ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005), basándose en estudios previos (Carskadon et al, 1976; Reynolds et al, 1991), propone que el

“insomnio paradójico” (antes denominado “mala percepción del sueño” o “insomnio subjetivo”) sería un trastorno poco habitual que se daría tan sólo en un 5% de todos los pacientes con insomnio.

Paradójicamente, no se ha realizado ningún estudio que haya evaluado de forma sistemática la prevalencia real de este subtipo de insomnio ni en estudios epidemiológicos de la población general ni en estudios realizados sobre poblaciones clínicas. Nuestro estudio es el primero en demostrar que los insomnes con duración normal de sueño representan aproximadamente el 50% de todos los insomnes de la población general.

Por otro lado, la ICSD-2 plantea que en el “insomnio paradójico” la subestimación del sueño debe ser de un 50% del total de la duración objetiva de sueño. Este criterio de consenso es arbitrario y no se basa en el conocimiento empírico. Además, ha podido tener un efecto importante sobre los estudios que han seleccionado a estos insomnes “extremos” en términos del grado de percepción distorsionada de su duración de sueño (Krystal et al, 2002; Parrino et al, 2009). Nuestro estudio demuestra que los insomnes con duración normal de sueño son aquellos en los que la subestimación del sueño es muy prevalente y que ésta ya los discriminaría satisfactoriamente incluso si se utiliza un criterio de subestimación de 1 hora y no del 50% de su duración objetiva de sueño.

Por otro lado, la mayoría de estudios ha propuesto que otros factores podrían estar también implicados en la mala estimación de la duración de sueño en los insomnes. Borkovec (1982) propuso que “la percepción distorsionada... del sueño... es atribuible a la excesiva actividad cognitiva en los insomnes, la cual podría venir determinada por el estilo cognitivo obsesivo-rumiativo que los parece caracterizar”. Así, los rasgos de personalidad, la ansiedad, la rumiación, la preocupación o activación

cognitiva antes de dormir (Borkovec et al, 1979; Edinger et al, 1988; Kales et al, 1976; Kales et al, 1983; Kalogjera-Sackellares y Cartwright, 1997; Levin et al, 1984; Means et al, 2003; Perlis et al, 1997; Tang y Harvey, 2005; Tang et al, 2007; Tsushima y Ingolfssdottir, 2004; Vanable et al, 2000), y sus correlatos fisiológicos, como una excesiva potencia en las bandas de frecuencias rápidas en el EEG (Bonnet y Arand, 1997; Feige et al, 2008; Krystal et al, 2002; Marchetti et al, 2006; Parrino et al, 2009; Perlis et al, 1997; Schneider-Helmert y Kumar, 1995; Smith y Trinder, 2000), también se han postulado como factores que explicarían la subestimación de la duración de sueño en el insomnio.

En este sentido, hemos demostrado en el *estudio 3* de la presente Tesis que los insomnes con duración normal de sueño, aquellos que presentaban una clara subestimación del sueño, se caracterizaban por un perfil MMPI-2 indicativo de “humor deprimido, ansiedad, rumiación, preocupación y pensamiento intrusivos, y pobres recursos de afrontamiento” (Nichols, 2001), mientras que el perfil MMPI-2 de los insomnes con duración corta de sueño reflejaban “humor deprimido, fatiga, quejas somáticas y preocupación acerca de la salud y los problemas físicos” (Nichols, 2001).

Los estudios que han evaluado el perfil MMPI en sujetos con insomnio crónico han revelado que éstos muestran una alta especificidad y consistencia. Así, la tendencia a la ansiedad, la depresión, el neuroticismo, la preocupación obsesiva, la aprehensión, las quejas somáticas y la inhibición emocional se han considerado centrales en estos perfiles (Aikens et al, 1999; Coursey, 1975; Edinger et al, 1988; Kales et al, 1976; Kales et al, 1983; Kalogjera-Sackellares y Cartwright 1997; Levin et al, 1984; Roth et al, 1976; Tan et al, 1984; Tsushima y Ingolfssdottir, 2004).

Kales y colaboradores (1976) sugirieron que la “internalización de la emoción” era el rasgo clave en el perfil de personalidad de los sujetos con insomnio crónico, los

cuales se caracterizarían, en general, por tender a inhibir la emoción en lugar de expresar el afecto negativo abiertamente o mediante conductas de, por ejemplo, ira o agresión. Nuestros análisis sobre las puntuaciones en las escalas clínicas y sobre los códigos, el cual mostró que un alto porcentaje de sujetos insomnes producía uno de los siete códigos MMPI más frecuentes en el insomnio (Kales et al, 1983), han confirmado que la internalización es el factor común a los perfiles de los dos subtipos de insomnes.

Por otro lado, nuestro estudio también ha demostrado que estos dos subtipos diferían significativamente en aquellas escalas que evaluaban de forma específica el grado de manifestaciones cognitivas de ansiedad (p.ej., rumiación, preocupación y pensamientos intrusivos) y de recursos de afrontamiento del estrés, mostrando los insomnes con duración normal de sueño peores puntuaciones que aquellos con duración corta de sueño.

Muy pocos estudios previos han examinado diferencias en términos de perfiles psicológicos entre distintos subtipos de insomnes. Algunos estudios han demostrado que los “insomnes subjetivos” presentan, en comparación con los “insomnes objetivos”, un mayor neuroticismo (Dorsey y Bootzin, 1997), mayores puntuaciones en las escalas clínicas 7-PT y 8-SC del MMPI (Bonnet y Arand, 1997; Borkovec et al, 1979), mayor ansiedad rasgo, más sintomatología depresiva, y más creencias disfuncionales acerca del sueño (Edinger et al, 2000) y menos quejas somáticas (Shaver et al, 2002). Así, nuestros hallazgos relativos al perfil MMPI-2 de los dos subtipos de sujetos con insomnio crónico coinciden, en parte, con los de estos estudios.

Tal vez el estudio más interesante con el que los perfiles MMPI-2 obtenidos en nuestro estudio guardan similitud sea aquel realizado mediante análisis de conglomerados de las escalas clínicas del MMPI en una muestra de insomnes crónicos (Edinger et al, 1988). El estudio de Edinger y colaboradores (1988) halló dos subtipos

de insomnes basados exclusivamente en sus puntuaciones MMPI. El tipo I, por un lado, consistió en un grupo de insomnes con un código predominantemente del tipo 273/237 y caracterizado por presentar menos quejas somáticas (puntuaciones menores en 1-HS) y mayor “ansiedad, rumiación, y desorganización cognitiva”, y por referir más pensamientos intrusivos al intentar dormir, y una mayor preocupación por no ser capaz de dormir. El tipo II, por otro lado, consistió en un grupo con un código predominantemente del tipo 231/312 y caracterizado por “menor ansiedad y activación cognitiva”.

En nuestro estudio los insomnes con duración corta de sueño mostraron un perfil MMPI-2 similar al del tipo II de Edinger y colaboradores (1988). Un perfil característico de personas que tienen un trastorno psicofisiológico u orgánico grave (Aikens et al, 1999; Nichols, 2001; Stenpanski et al, 1989). Estudios previos han demostrado que el insomnio con duración corta de sueño está asociado con hipercortisolemia (Rodenbeck et al, 2003; Vgontzas et al, 1998; Vgontzas et al, 2001), excesiva actividad catecolaminérgica (Irwin et al, 2003), y simpática (Bonnet y Arand, 1995; Bonnet y Arand, 1997; Bonnet y Arand, 1998; Stepanski et al, 1994;), y un mayor riesgo de desarrollar trastornos físicos (Vgontzas et al, 2009a; Vgontzas et al, 2009b), pudiendo todos estos factores producir verdaderas quejas somáticas en estos sujetos, lejos de ser éstas meramente hipocondríacas (Kales et al, 1976).

Por otro lado, en nuestro estudio los insomnes con duración normal de sueño presentaron un perfil caracterizado por la presencia de ansiedad, rumiación y peores recursos de afrontamiento, lo que sugiere que éstos factores psicológicos podrían estar implicados tanto en las quejas acerca de las dificultades de sueño (p.ej., sueño no reparador) y su repercusión sobre el funcionamiento diurno (p.e.j, irritabilidad y/o

cansancio) como en la subestimación de la duración de sueño en este subtipo de insomnio crónico.

Finalmente, es interesante resaltar que los controles con duración corta de sueño en nuestro estudio mostraron diferencias significativas respecto de sus respectivos controles en términos de elevaciones en las escalas clínicas que de forma conjunta (46/64) son indicativas de “externalización del afecto negativo” (Nichols, 2001), hallazgo que concuerda con los de estudios previos (Hicks y Pellegrini, 1978; Monk et al, 2001) y que confirman que los perfiles sugerentes de inhibición emocional son característicos del insomnio y no de la corta duración de sueño *per se*.

Como se expuso en el *Capítulo 8*, la hipótesis de partida principal de esta Tesis se basa en aquellos estudios en los que se ha sugerido que la duración corta de sueño en el insomnio crónico es un indicador biológico de la gravedad del trastorno (Vgontzas et al, 2001; Vgontzas et al, 2009a; Vgontzas et al, 2009b). Para contrastar directamente esta hipótesis en los *estudios 3 y 4* hemos examinado el posible efecto sinérgico del insomnio crónico y de la duración objetiva de sueño sobre el riesgo de padecer depresión y sobre el rendimiento neuropsicológico.

Los estudios revisados en el *Capítulo 2* han demostrado que existe una asociación muy consistente entre el insomnio y los problemas psicopatológicos, siendo la relación con la depresión la más fuerte (Ford y Kamerow, 1989; McCall, 2001; Riemann y Voderholzer, 2003; Tan et al, 1983). Sin embargo, también se expuso que, pese a la fuerte asociación entre el insomnio crónico y la depresión, se ha puesto de manifiesto que el insomnio crónico asociado con depresión es un estado distinto que la depresión sin insomnio (Riemann et al, 2001; Vgontzas et al, 1994).

Los hallazgos del estudio longitudinal de esta investigación coinciden con los estudios epidemiológicos realizados en la población general que han demostrado que el

insomnio predice por sí sólo el desarrollo longitudinal de depresión, con unos OR de 2 a 4, a lo largo de todo el ciclo vital a partir de la adolescencia (Goldstein et al, 2008; Johnson et al, 2006a; Ohayon y Roth, 2003; Riemann y Voderholzer, 2003; Taylor et al, 2003; Weissman et al, 1997). Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha no han podido responder a las preguntas de *qué* sujetos con insomnio crónico desarrollan depresión y *por qué* la desarrollan, es decir, qué factores hacen que unos sí la desarrollen y otro no.

En nuestro estudio ambos subtipos de insomnio crónico basados en la duración objetiva de sueño se asociaban de forma independiente y significativa con el desarrollo de depresión (OR = ± 3.0 , ver Tabla 10.8, Modelo 2). Sin embargo, nuestros análisis también demostraron que el grado de ajuste psicológico, medido mediante la puntuación total en el MMPI-2, mediaba parcial y significativamente el grado de desarrollo de depresión en los insomnes con duración normal de sueño y no en los insomnes con duración corta de sueño (ver Tabla 10.8, Modelo 3).

Es decir, el insomnio crónico es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de depresión. Sin embargo, a partir de nuestros resultados se puede especular que los dos subtipos de insomnio crónico desarrollan depresión por mecanismos distintos. Los mecanismos psicológicos (p.ej., rumiación, afrontamiento del estrés inadecuado) podrían desempeñar un papel principal en el desarrollo de depresión en los insomnes con duración normal de sueño, mientras que los factores biológicos (p.ej., hipercortisolemia) podrían tener un papel principal en el desarrollo de depresión en los insomnes con duración corta de sueño.

La hipercortisolemia, que está presente tanto en la depresión mayor como en el insomnio crónico (Basta et al, 2007), podría ser el factor biológico principal implicado en el desarrollo de depresión en los insomnes con duración corta de sueño. Aunque

nuestros hallazgos parecen apoyar parcialmente la hipótesis de un papel significativo de los factores psicológicos en el desarrollo de depresión en el insomnio, futuros estudios que combinen medidas psicológicas y neuroendocrinas permitirán conocer si la hipercortisolemia juega tal papel en el desarrollo de depresión en el insomnio crónico.

Finalmente, para estudiar el posible efecto combinado del insomnio crónico y la corta duración objetiva de sueño sobre el rendimiento cognitivo, en el *estudio 4* evaluamos la posible relación del insomnio crónico y sus subtipos con determinadas alteraciones neuropsicológicas.

Los resultados de este estudio han mostrado que no existen diferencias significativas cuando comparamos, en términos de rendimiento cognitivo, los sujetos con insomnio y los sujetos control definidos exclusivamente en base a criterios clínicos subjetivos. Este hallazgo explicaría porqué muchos estudios previos no encontraron diferencias significativas entre insomnes y controles al intentar documentar alteraciones neuropsicológicas, ya que muchos de ellos utilizaron criterios exclusivamente subjetivos para diagnosticar a los insomnes (Fulda y Schulz, 2001; Riedel y Lichstein, 2000; Shekleton et al, 2010).

Los hallazgos de los tres estudios más recientes que han evaluado el rendimiento neuropsicológico de sujetos con insomnio crónico y que han incluido medidas objetivas del sueño (Edinger et al 2008; Orff et al 2007; Varkevisser y Kerkhof, 2005) reflejan muy bien este hecho. Dos de estos estudios incluían muestras muy pequeñas y ofrecieron resultados opuestos (Orff et al 2007; Varkevisser y Kerkhof, 2005). La diferencia fundamental entre estos dos estudios es que mientras que en el estudio que sí se hallaron alteraciones cognitivas los insomnes dormían objetivamente peor que los controles (Varkevisser y Kerkhof, 2005), en el estudio que no halló alteraciones significativas las características PSG de los insomnes eran similares a las de los

controles (Orff et al 2007). El tercer estudio incluyó una muestra grande de pacientes y voluntarios con insomnio crónico y halló un mayor tiempo de respuesta en dos tareas de tiempo de reacción y atención alternante (Edinger et al 2008).

Por otro lado, tanto en el estudio de Edinger y colaboradores (2008), que sí halló alteraciones cognitivas, como en el estudio de Orff y colaboradores (2007), que no las halló, los parámetros PSG de alteración del sueño correlacionaron significativamente con el rendimiento cognitivo, en concreto con las puntuaciones en la tarea de atención alternante (Edinger et al 2008), en el DSST y en el TMT-B (Orff et al 2007).

De forma específica, nuestra evaluación neuropsicológica reveló un peor rendimiento en los insomnes con duración corta de sueño en pruebas de velocidad de procesamiento (SDMT), atención alternante (TMT-B y TMT B–A) y memoria visual a corto plazo (BVRT), produciendo un mayor número de omisiones que de perseveraciones. Por tanto, los resultados del *estudio 4* expanden los hallazgos de estudios previos acerca de la asociación entre las medidas objetivas del sueño y el rendimiento cognitivo. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en el rendimiento cognitivo al comparar los insomnes con duración normal de sueño con sus respectivos controles. Sin embargo, hemos demostrado que el insomnio crónico con duración corta de sueño sí está significativamente asociado con alteraciones en el rendimiento cognitivo.

Como se expuso en el *Capítulo 7*, la mayoría de estudios en el insomnio se han centrado en evaluar los distintos componentes de la atención, en detrimento de los componentes de velocidad de procesamiento y de control ejecutivo (ver Tabla 7.3). En los estudios que han utilizado pruebas de sustitución de símbolos (similares al SDMT) para evaluar velocidad de procesamiento no se han hallado diferencias significativas entre los sujetos con insomnio y los sujetos de control (Bonnet y Arand, 1995; Hauri,

1997; Orff et al, 2007; Vignola et al, 2000). Sin embargo, en estos estudios tampoco se encontraron diferencias significativas en términos de atención alternante u otras tareas que requieren control atencional, como el TMT-B.

Según nuestros resultados los insomnes con duración corta de sueño podrían sufrir alteraciones específicas en la capacidad para alternar la atención, un hallazgo que el grupo de Edinger (1997; 2000; 2008) ha encontrado de forma sistemática. Esta alteración cognitiva se identificaría especialmente por el peor rendimiento de los insomnes con duración corta de sueño en la puntuación derivada TMT B–A, la cual se considera una medida más pura de la habilidad para alternar de forma flexible la atención (Kortte et al, 2002; Sánchez-Cubillo et al, 2009; Strauss et al, 2006).

El modelo neuropsicológico de Ríos-Lago, Periañez y Muñoz-Céspedes (2004) es de gran utilidad a la hora de interpretar nuestros hallazgos. Éste es un modelo a medio camino entre lo clínico y lo experimental que surgió de la necesidad de entender las discrepancias en los estudios experimentales acerca de los procesos subyacentes a las pruebas de control atencional y el grado en que éstas puedan ser redundantes entre sí (Ríos-Lago et al, 2008), como por ejemplo ocurre con ambas partes del TMT y sus puntuaciones derivadas (Sánchez-Cubillo et al, 2009).

Los estudios de análisis factorial, entre los que se incluye el utilizado para conceptualizar este modelo neuropsicológico (Ardil y Pineda, 2000; Boone et al, 1998; Greenaway et al, 2009; Greve et al, 2002; Mirsky et al, 1991; Pineda et al, 2000; Ríos-Lago et al, 2004), han utilizado pruebas clásicas de atención ejecutiva y de velocidad de procesamiento para aislar estadísticamente factores que representarían distintos procesos cognitivos. Como resultado de estos análisis, el modelo de Ríos-Lago y colaboradores (2004; 2006; 2008) propone cuatro componentes que explicarían los mecanismos subyacentes al rendimiento en pruebas clásicas de atención: *velocidad de*

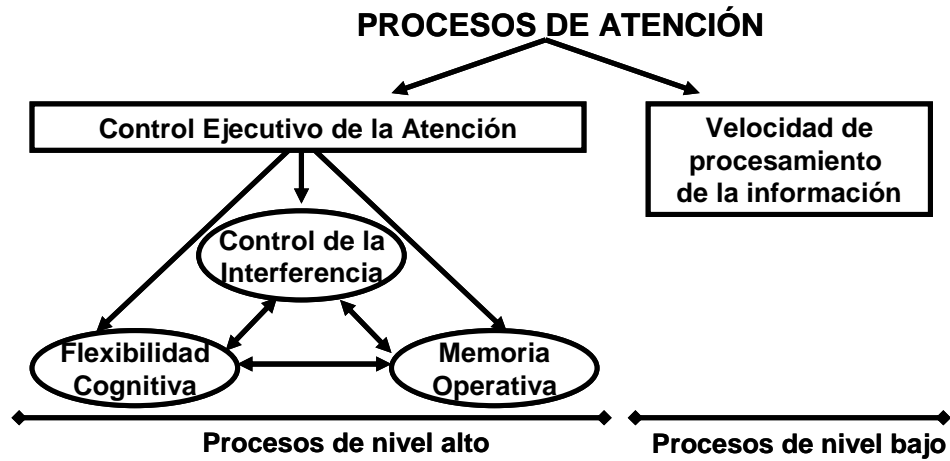
procesamiento, control de la interferencia, flexibilidad cognitiva y memoria operativa (ver Figura 11.1.A).

Además, los componentes de control de la interferencia, flexibilidad cognitiva y memoria operativa se podrían agrupar bajo un factor de primer orden denominado “control atencional”, mientras que la *velocidad de procesamiento* reflejaría una propiedad básica del sistema cognitivo sobre la que está implementada la atención y vendría representado por pruebas en las que la velocidad se mide directamente (Ríos-Lago et al, 2008).

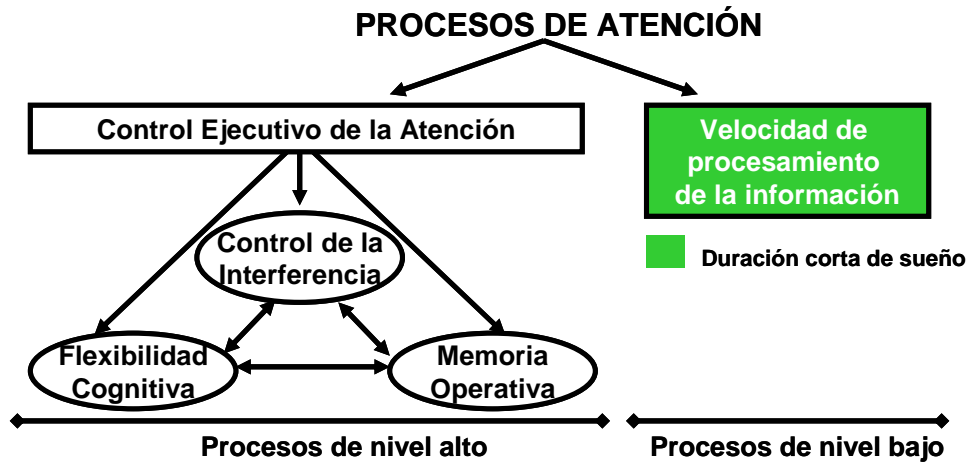
El factor denominado *flexibilidad cognitiva* incluiría aquellas pruebas que requieren la habilidad para cambiar el foco atencional de un *set* cognitivo a otro y de modificar la conducta en respuesta a las contingencias cambiantes del entorno. El factor *control de la interferencia* se evaluaría mediante pruebas que miden el rendimiento cognitivo bajo la influencia de estímulos distractores y reflejaría el control de la tendencia a dar respuestas automáticas o sobreaprendidas. Por último, el factor *memoria operativa* se evaluaría mediante pruebas que miden la capacidad para mantener y manipular la información a corto plazo (p.ej., errores no perseverativos en el WCST).

En nuestro estudio disponemos de pruebas que miden principalmente velocidad de procesamiento (TMT-A, SDMT), pruebas que evalúan control atencional (TMT-B), y pruebas que miden memoria visual a corto plazo (BVRT). Se suele considerar que el rendimiento en el TMT-B es indicativo de cierto control ejecutivo de la atención y, en especial, de atención alternante. Sin embargo, esta prueba se ve afectada por la velocidad de procesamiento y la memoria operativa. Por ello, es necesario eliminar la influencia de estos factores (TMT B–A) si se pretende obtener una buena medida de control ejecutivo de la atención o atención alternante (Ríos-Lago, 2006; Sánchez-Cubillo et al, 2009).

A)



B)



C)

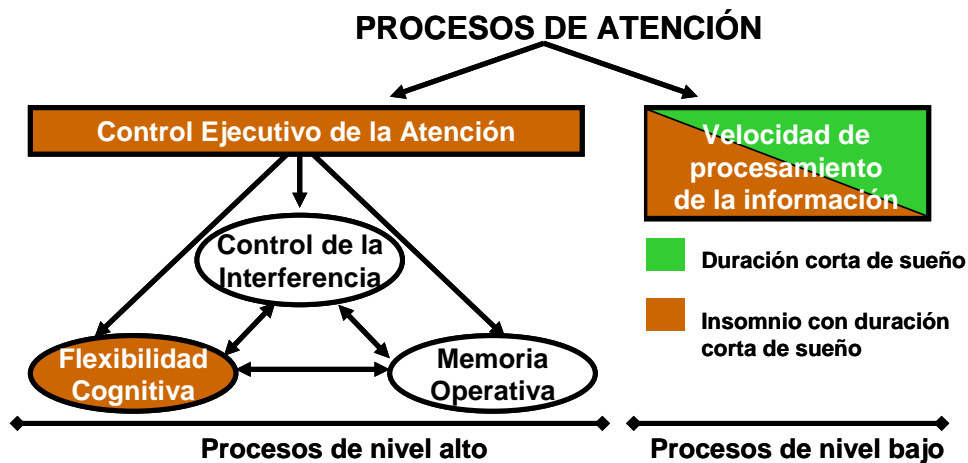


Figura 11.1. Modelo neuropsicológico de la atención y sus alteraciones: A) Modelo de Ríos-Lago y colaboradores (2004) basado en hallazgos empíricos de análisis factorial en pruebas neuropsicológicas habitualmente utilizadas en el práctica clínica; B) La “duración corta de sueño” en individuos sin insomnio se asocia con una menor velocidad de procesamiento; C) Los “insomnes crónicos con duración corta de sueño” además de una mayor lentitud en pruebas de velocidad de procesamiento presentan un peor rendimiento en pruebas de atención alternante, un proceso cognitivo clave en el control ejecutivo de la atención. (Modificado de Ríos-Lago et al (2004) *Brain Injury*, 18, 257-272).

Parece, por tanto, necesaria la participación de múltiples procesos cognitivos, cercanos a las funciones ejecutivas, para el correcto funcionamiento de la capacidad de alternar la atención. Entre ellos, parece desempeñar un papel importante la memoria operativa (Ríos Lago, et al, 2008).

Así, el rendimiento en tareas de memoria operativa es especialmente importante a la hora de interpretar nuestros hallazgos. Algunos estudios previos que han evaluado el rendimiento en tareas de memoria operativa en sujetos con insomnio han hallado alteraciones significativas (Bonnet y Arand, 1995; Varkevisser y Kerkhof, 2005; Vignola et al, 2000) y además se ha demostrado que la atención alternante dependería en cierto grado de los procesos implicados en la memoria operativa, en especial del bucle fonológico (Baddeley et al, 2001).

Las alteraciones en la prueba de memoria visual a corto plazo, detectadas por la presencia de un mayor número de errores y omisiones en el BVRT en los insomnes con duración corta de sueño, podrían explicarse más bien por las alteraciones atencionales, ya que la prueba BVRT es muy sensible a problemas de atención, que se suelen revelar por lo general en forma de omisiones (Lezak et al, 2004; Strauss et al, 2006). De hecho, en los insomnes con duración corta de sueño la puntuación derivada TMT B–A mostró una correlación fuerte y significativa con las omisiones y las perseveraciones en el BVRT.

Por otro lado, el hallazgo de un peor rendimiento de los insomnes con duración corta de sueño en el SDMT apoyaría parcialmente la hipótesis de una alteración “pura” de la velocidad de procesamiento en estos sujetos (Verstraeten y Cluydts, 2004), aspecto que apoyaría los hallazgos de los estudios experimentales y clínicos sobre fragmentación y privación de sueño (Bonnet y Arand, 2003; Durmer y Dinges, 2005; Verstraeten y Cluydts, 2004).

Sin embargo, los resultados en las otras pruebas neuropsicológicas también sugieren que además de cierta lentitud cognitiva, el grado de procesamiento controlado requerido para realizar de forma flexible una tarea que implica cambiar de forma alternante el foco atencional cuando se ha eliminado el efecto de la velocidad de procesamiento (TMT B–A) sería un factor que afecta de forma muy importante a los insomnes con duración corta de sueño.

Un estudio reciente ha mostrado que los insomnes, definidos únicamente en base a criterios subjetivos, pueden presentar una velocidad de procesamiento más rápida en pruebas sencillas de tiempo de reacción, pero mostrar alteraciones cuando la complejidad de la tarea aumenta (Altena et al, 2008a). De forma similar, los estudios que han hallado un peor rendimiento en tareas de atención sostenida en los sujetos con insomnio, comparados con lo sujetos control (Altena et al, 2008a; Hauri, 1997; Varkevisser y Kerkhof, 2005) la tarea incluía el efecto de estímulos distractores.

En este sentido, los insomnes con duración corta de sueño en nuestro estudio no mostraron un peor rendimiento en una prueba sencilla de velocidad de procesamiento (TMT-A) pero sí en aquella que podría implicar una mayor complejidad (SDMT) y verse más afectada por alteraciones en el control ejecutivo de la atención (Strauss et al, 2006). De hecho, estudios factoriales han mostrado que el SDMT carga principalmente en un factor de velocidad de procesamiento atencional y, de forma secundaria, en un factor de atención selectiva (Bate, Mathias, y Crawford, 2001; Chan, 2000). Por ello, Bate y colaboradores (2001) han sugerido que, debido a su naturaleza multifactorial, resulta difícil diferenciar entre alteraciones atencionales y lentitud en la velocidad de procesamiento si únicamente se utiliza el SDMT.

En nuestro estudio los controles con duración corta de sueño mostraron un peor rendimiento en el SDMT, pero no demostraron diferencias significativas con los

controles con duración normal de sueño en las otras pruebas neuropsicológicas. Los estudios que han examinado los efectos sobre el rendimiento cognitivo de la privación y la fragmentación del sueño han mostrado de forma consistente que éstas producen excesiva somnolencia diurna, tanto objetiva (MSLT) como subjetiva, y en consecuencia un descenso en la vigilancia en la velocidad de procesamiento (Bonnet y Arand, 2003; Verstraeten y Cluydts, 2004).

Aunque nuestro subgrupo de controles con duración corta de sueño no refería excesiva somnolencia diurna, no pudimos evaluarla de forma objetiva. Sin embargo, nuestros hallazgos de rendimiento cognitivo en este subgrupo de sujetos corroboran los efectos bien conocidos de la privación de sueño sobre el rendimiento cognitivo, que se manifiesta habitualmente por un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento (Bonnet y Arand, 2003; Durmer y Dinges, 2005; Jones y Harrison, 2001).

Un estudio reciente ha demostrado que la privación de sueño no produce alteraciones en pruebas de memoria operativa o de control de la interferencia, pero sí en pruebas de vigilancia (PVT) y de velocidad de procesamiento (DSST) (Tucker et al, 2010). Este estudio además ha puesto en cuestión los dos modelos preponderantes en la literatura que sostienen respectivamente que las funciones ejecutivas son especialmente sensibles a la privación de sueño (Harrison, Horne, y Rothwell, 2000) o que la alteración cognitiva producida por la privación de sueño es genérica a los procesos cognitivos que se sirven de la atención (Doran, Van Dongen y Dinges, 2001).

Así, la presencia de este subgrupo de sujetos de control con duración corta del sueño nos ha permitido demostrar que las alteraciones cognitivas de los insomnes con duración corta del sueño en pruebas de control atencional se podrían deber a otro factor (p.ej., una hiperactivación fisiológica subyacente) y no a la duración corta del sueño *per se*.

El perfil neuropsicológico de los insomnes con duración corta de sueño de nuestro estudio sugiere, por tanto, alteraciones en el “control ejecutivo de la atención”. Esta es una función cognitiva superior que implica la activación de la corteza prefrontal y del cíngulo anterior (Kane y Engle, 2002; Posner y Petersen, 1990; Rossi et al, 2009; Shallice y Burgess, 1991).

Distintos procesos cognitivos como la atención alternante, la asignación de los recursos atencionales, el control de la interferencia, o la memoria operativa se han relacionado todos ellos en estudios de neuroimagen funcional con la “red ejecutiva”, que se supone que estaría localizada en las áreas anteriores del cerebro (Kane y Engle, 2002; Posner y Petersen, 1990; Shallice y Burgess, 1991). Los estudios de neuroimagen han mostrado que tanto la alternancia cognitiva como la memoria operativa compartirían y cooperarían en las mismas áreas de la corteza prefrontal y que, por tanto, ambas serían responsables de nuestra capacidad para adaptarnos a los cambios del entorno (Konishi et al, 1999; Wang et al, 2001).

Además, los estudios de neuroimagen han mostrado que el rendimiento en tareas experimentales o pruebas neuropsicológicas de atención ejecutiva, como el TMT-B, está mediado por la activación de la corteza prefrontal y del cíngulo anterior (Rossi et al, 2009; Zakzanis et al, 2005). Los hallazgos de nuestro estudio referidos a alteraciones específicas en el control atencional mostrarían además cierto grado de acuerdo con un estudio de fMRI que demostró una hipoactivación de la corteza prefrontal durante la realización de una tarea cognitiva compleja en sujetos con insomnio crónico (Altena et al, 2008b).

Por tanto, si tomamos en conjunto los hallazgos de los estudios de neuroimagen (Rossi et al, 2009; Zakzanis et al, 2005) y de análisis factorial (Ríos-Lago et al, 2004) realizados sobre las pruebas neuropsicológicas utilizadas en este estudio, se hace

evidente que se requeriría una batería de pruebas más amplia para poder evaluar los distintos componentes de la red ejecutiva (p.ej., Tirapu-Ustárrroz et al, 2005), en especial el rendimiento en pruebas de memoria operativa y de control de la interferencia. De hecho, el modelo que hemos utilizado para discutir nuestros hallazgos (Ríos-Lago et al, 2004; Ríos-Lago et al, 2008) implica de por sí que, dada la relativa independencia de los cuatro componentes considerados (ver Figura 11.1.A), una evaluación neuropsicológica que pretenda explorar el rendimiento atencional de un sujeto debe incluir al menos una prueba sensible a cada uno de dichos procesos (Ríos-Lago et al, 2008). Este hecho lo discutiremos como parte de las limitaciones del estudio (ver apartado 11.2).

La mayoría de estudios que no han sido capaces de hallar un peor rendimiento cognitivo en los sujetos con insomnio, comparados con los controles, han interpretado sus hallazgos en términos de “esfuerzo compensatorio” (Perlis et al, 2005). Según esta hipótesis, los insomnes, en general, serían capaces de “compensar” los efectos neurofisiológicos del trastorno, de forma que las pruebas neuropsicológicas utilizadas no serían sensibles a este “esfuerzo” que los sujetos ponen marcha para intentar no producir errores, ya que miden fundamentalmente el “resultado” conductual. Curiosamente esta hipótesis, que implica que existe una alteración neurofisiológica en el insomnio, se ha utilizado especialmente en aquellos estudios negativos en los que los insomnes dormían objetivamente igual que los controles (p.ej., Orff et al, 2007; Varkevisser et al, 2007).

Otros estudios, especialmente los que sí han demostrado alteraciones cognitivas en los insomnes (Varkevisser y Kerkhof, 2005; Vignola et al, 2000) o que el rendimiento cognitivo correlacionaba de forma significativa con los parámetros PSG (Bastien et al, 2003), han interpretado sus hallazgos en términos de una interacción entre la privación o fragmentación del sueño y la hiperactivación fisiológica en los

insomnes. Según esta idea la privación de sueño sería tan grave que contrarrestaría los efectos de la hiperactivación, produciendo un rendimiento cognitivo alterado (Riemann et al, 2010).

Sin embargo, la evidencia de otros estudios indica que la duración corta de sueño en el insomnio no es equiparable a la privación de sueño sino que sería una manifestación de la hiperactivación fisiológica (Vgontzas et al, 1998; Vgontzas et al, 2001). El hecho de que en nuestro estudio los controles con duración corta de sueño mostrasen un perfil neuropsicológico distinto al de los insomnes con duración corta de sueño apoyaría la hipótesis de que la hiperactivación fisiológica podría ser el mecanismo implicado en el peor control atencional de los insomnes con corta duración de sueño.

En resumen, los hallazgos de nuestro estudio neuropsicológico demuestran que el insomnio crónico basado únicamente en criterios clínicos no parece tener un efecto negativo sobre el rendimiento cognitivo, mientras que el insomnio crónico en combinación con una duración corta de sueño medida de forma objetiva está asociado con alteraciones cognitivas significativas. Específicamente, estos sujetos mostraron un peor rendimiento en pruebas de atención alternante, lo que sugiere alteraciones en el “control ejecutivo de la atención”, una función cognitiva superior que implicaría la activación de la corteza prefrontal y del cíngulo anterior.

Finalmente, el hallazgo de un efecto sinérgico del insomnio crónico y la duración objetiva de sueño tanto sobre el rendimiento cognitivo como sobre el riesgo de llegar a padecer depresión en nuestros estudios coincide con aquellos estudios que han demostrado previamente que el insomnio con duración corta de sueño está asociado con la presencia de hipercortisolemia (Rodenbeck et al, 2003; Shaver et al, 2001; Vgontzas et al, 1998; Vgontzas et al, 2001), de una excesiva actividad catecolaminérgica (Irwin et

al, 2003) y simpática (Bonnet y Arand, 1995; Bonnet y Arand, 1997; Bonnet y Arand, 1998; Stepanski et al, 1994) y una mayor morbilidad médica (Vgontzas et al, 2009a; Vgontzas et al, 2009b), factores todos ellos que podrían estar implicados en la presencia o desarrollo de alteraciones cognitivas o depresión.

En este sentido, se ha demostrado que una peor consolidación de la memoria durante el sueño en los insomnes se asocia con altos niveles de cortisol durante el sueño nocturno (Backhaus et al, 2006) y que algunas personas con depresión mayor presentan hipercortisolemia (Chrousos, 2009), la cual se ha relacionado además con la presencia de alteraciones cognitivas, incluidas aquellas que afectan a la corteza prefrontal (Lee et al, 2007; Lupien et al, 2005; Oei et al, 2006; Reppermund et al, 2007; Wang et al, 2005). Dada la asociación demostrada en estudios previos entre la duración corta de sueño y la hipercortisolemia en el insomnio crónico (Rodenbeck et al, 2002; Shaver et al, 2002; Vgontzas et al, 1998; Vgontzas et al, 2001) se puede especular que ésta podría ser el factor mediador implicado en las alteraciones neuropsicológicas y en el mayor riesgo de desarrollo de depresión de los insomnes con duración corta de sueño.

En conclusión, los estudios realizados en esta investigación apoyan la hipótesis de que las medidas objetivas de la duración de sueño en el insomnio crónico no sólo son indicativas de la gravedad biológica del trastorno sino también de la existencia de dos subtipos de insomnio crónico que difieren en sus características clínicas, fisiológicas y psicológicas.

11.1.2. Implicaciones fisiopatológicas y etiológicas

En el *Capítulo 4* se expusieron los estudios que demuestran que el insomnio crónico es un trastorno por hiperactivación en los ámbitos fisiológico y cognitivo-

emocional. También se mostraron los datos que demuestra una estrecha relación entre la hiperactivación fisiológica y la duración objetiva del sueño en el insomnio crónico.

Los hallazgos de estos estudio han demostrado una asociación del insomnio crónico con la actividad del sistema de estrés (Backhaus et al, 2006; Irwin et al, 2003; Rodenbeck et al, 2003; Shaver et al, 2002; Vgontzas et al, 1998; Vgontzas et al, 2001) y del sistema nervioso central (Bastien et al. 2008; Devoto et al. 2003; Devoto et al, 2005; Nofzinger et al, 2004; Nofzinger et al, 2006; Riemann et al, 2007; Winkelman et al, 2008) y neurovegetativo (Bonnet y Arand, 1995; Bonnet y Arand, 1997; Bonnet y Arand, 1998; Stepanski et al, 1994) así como con el riesgo de hipertensión (Vgontzas et al, 2009a) y de diabetes tipo 2 (Vgontzas et al, 2009b).

Los hallazgos de los estudios de esta Tesis proporcionan la base para proponer una tipificación, basada en la duración objetiva del sueño, del insomnio crónico. Los dos subtipos analizados en nuestros estudios difieren en una variedad de características subjetivas y objetivas. Así, se podría especular que la contribución relativa de los factores psicológicos (p.ej., determinados procesos cognitivos) y biológicos (p.ej., la hiperactivación fisiológica) a la fisiopatología del trastorno sea diferente en cada uno de ellos.

Según esta idea, un subtipo estaría asociado con hiperactivación fisiológica, es decir, presentaría una duración corta de sueño, una hiperactividad del sistema de estrés, y secuelas físicas significativas como, por ejemplo, hipertensión, diabetes, y alteraciones cognitivas. El otro subtipo no estaría asociado con una hiperactivación fisiológica, es decir, presentaría una duración normal de sueño, una actividad normal del sistema de estrés, y no tendría secuelas físicas significativas.

Aunque ambos subtipos presentarían un mayor riesgo de presentar secuelas psicopatológicas, el primer subtipo podría conducir a la depresión por mecanismos

principalmente fisiológicos (p.ej., hiperactividad del sistema de estrés), mientras que el segundo subtipo podría hacerlo fundamentalmente por mecanismos psicológicos. En este sentido, estos subtipos diferirían en características psicológicas específicas, presentando el segundo subtipo una mayor activación cognitiva (p.ej., rumiación y/o preocupación) y peores recursos de afrontamiento. Finalmente, mientras que ambos subtipos no diferirían a nivel subjetivo en el tipo de dificultades o la duración de sueño referidas, el segundo subtipo se caracterizaría por quejarse más intensamente acerca de la calidad de su sueño nocturno y su repercusión sobre el funcionamiento diurno y por una clara subestimación de la duración de sueño.

Por tanto, se puede especular que las características psicológicas del segundo subtipo representarían el mecanismo fisiopatológico de las manifestaciones clínicas que lo distinguen, mientras que la hiperactivación fisiológica se postularía como el mecanismo fisiopatológico principal del primer subtipo. En la Figura 11.2 se presenta de forma gráfica esta hipótesis fisiopatológica.

Esta hipótesis fisiopatológica es similar a otras propuestas realizadas con anterioridad por otros autores. Por ejemplo, Borkovec y colaboradores (1979) plantearon que el “insomnio subjetivo” podría ser el resultado de una “excesiva activación cognitiva cargada de afecto negativo previa al sueño, que sería poco distinguible de la *imaginería* experimentada durante el sueño no-REM”, mientras que en el “insomnio objetivo” la actividad cognitiva previa al sueño “podría no estar tan cargada de afecto negativo, sería más distinguible de la actividad mental propia del sueño no-REM, y tal vez sería simplemente un epifenómeno o consecuencia de la incapacidad para quedarse dormido producida por una alteración del sistema fisiológico de regulación del sueño”.

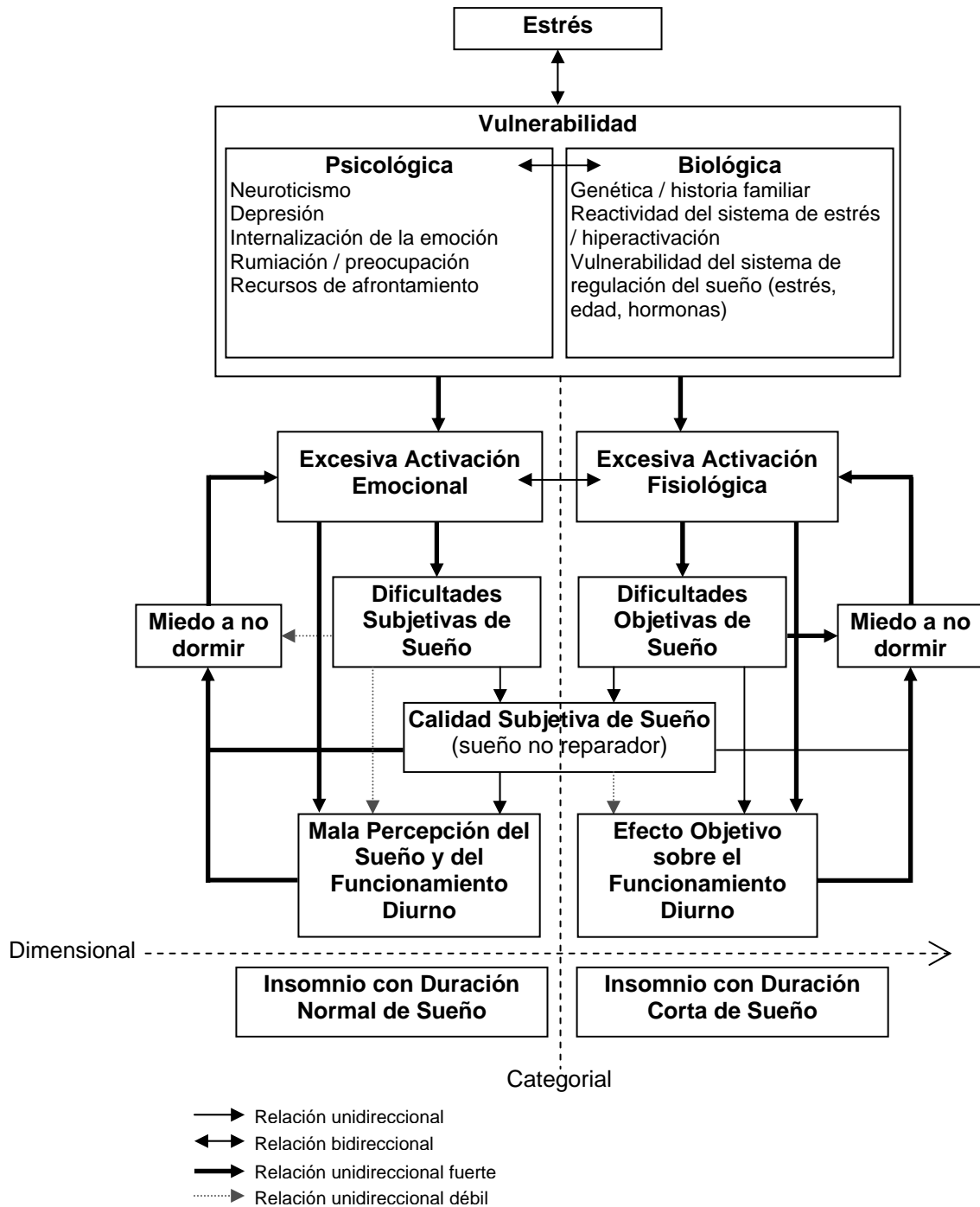


Figura 11.2. Propuesta de modelo del insomnio crónico y sus subtipos. La duración objetiva de sueño (PSG) permite identificar dos subtipos de insomnio crónico. En uno la contribución de la hiperactivación fisiológica explicaría las alteraciones objetivas y subjetivas del sueño así como el deterioro en el funcionamiento diurno. En el otro subtipo, la mayor contribución de la activación cognitivo-emocional, en forma de rumiación, explicaría las quejas subjetivas de sueño y del funcionamiento diurno y la percepción distorsionada del sueño. En ambos casos el miedo condicionado desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del trastorno. No es posible determinar si ambos subtipos representan dos momentos temporales distintos en la evolución/gravedad del trastorno (enfoque dimensional) o si son dos fenotipos distintos de insomnio crónico (enfoque categorial).

La hipótesis de Borkovec, que nunca fue contrastada, difiere de la presentada en la Figura 11.2 en el papel central que se le da a la hiperactivación fisiológica como mecanismo causal de las dificultades objetivas del sueño y del funcionamiento diurno en el insomnio crónico.

La naturaleza transversal de los estudios de esta Tesis limita el alcance de las implicaciones etiológicas. Sólo podríamos especular acerca del posible papel del perfil de personalidad en la vulnerabilidad al insomnio. Dado que el insomnio transitorio, aquel que se resuelve de forma natural una vez que desaparece el acontecimiento estresante que lo provocó, ocurre de forma generalizada en la gran mayoría de personas, es lógico pensar que sólo aquellos individuos que tengan cierta vulnerabilidad psicológica o fisiológica a mantener una excesiva activación sean aquellos que desarrollen insomnio crónico.

De hecho, en nuestro estudio ambos subtipos demostraron una clara consistencia en presentar un perfil psicológico caracterizado por la tendencia a la internalización de la emoción (Kales y Kales, 1984). Prácticamente todos los modelos psicológicos del insomnio crónico han aceptado que entre los factores de vulnerabilidad al insomnio se encontraría este rasgo de personalidad. Sin embargo, sólo los estudios longitudinales que empleen medidas subjetivas y objetivas podrán contrastar esta hipótesis en el futuro.

Finalmente, con los estudios aquí realizados no es posible conocer si estos subtipos se explicarían mejor desde los modelos dimensional o categorial. En el *Capítulo 2* ya hemos comentado que el modelo categorial asumiría que los individuos que tienen un trastorno difieren de la población en una característica fundamental, mientras que el modelo dimensional asumiría que los individuos, estén o no afectados

por un trastorno, provienen de la misma población, de forma que los afectados simplemente pasan un determinado umbral.

Si aplicamos estos modelos a la situación en la que uno establece distintos subtipos de insomnio, se plantea la posibilidad de que o bien los insomnes con duración corta de sueño y los insomnes con duración normal de sueño pertenezcan a poblaciones clínicas distintas y por tanto difieran, por ejemplo, en su fisiopatología y determinadas características clínicas (p.ej., mala percepción del sueño), o bien que el insomnio crónico con duración normal de sueño represente un estado previo al insomnio con duración corta de sueño, el cual sería la forma más grave del trastorno (ver Figura 11.2).

En el mismo sentido que para las implicaciones etiológicas, sólo los estudios longitudinales que empleen medias subjetivas y objetivas del sueño podrán examinar si existe una evolución natural hacia el insomnio con duración corta de sueño o si éste representa un subtipo o fenotipo específico de insomnio crónico.

11.2. Puntos fuertes y limitaciones de los estudios

Como cualquier investigación, los estudios incluidos en este trabajo presentan algunas limitaciones que deben ser reconocidas y comentadas. A continuación discutiremos el grado con el que estas limitaciones han podido afectar a nuestros resultados y cómo las hemos intentado solventar. Al mismo tiempo, resaltaremos también los puntos fuertes de los estudios.

En primer lugar, la medida de la duración de sueño en este trabajo se basó en una única noche de registro PSG que no iba precedida de una noche de adaptación. Por ello, esta medida puede no ser representativa de la duración habitual de sueño de los sujetos estudiados. El conocido como “efecto de la primera noche” (EPN) se refiere en la investigación del sueño a un fenómeno que se produce cuando un individuo duerme

por primera vez en el laboratorio de sueño. En sujetos sanos normales el EPN se caracteriza por una menor “eficiencia” de sueño, un mayor porcentaje de fase 1 del sueño no-REM, y un menor porcentaje y una mayor latencia del sueño REM (Le Bon et al, 2001).

Según diversos autores, el EPN se produciría a consecuencia de varios factores, como las molestias provocadas por los electrodos, la limitación del movimiento debido a los cables, el cambio en el ambiente en el que se duerme y, especialmente, por la condición de ser objeto de estudio (Hauri y Olmstead, 1989; Le Bon et al, 2001); es decir, la primera noche de registro PSG es una situación estresante. De hecho, el EPN ha sido utilizado como modelo experimental del insomnio en sujetos sanos normales ya que implica exponer a los sujetos a una situación estresante que provoca una hiperactivación fisiológica situacional y, en consecuencia, una alteración objetiva del sueño (Bonnet y Arand, 2003; Drake et al, 2004; Fernández-Mendoza et al, 2007).

En las personas con insomnio crónico, sin embargo, además de producirse el EPN también se ha detectado que pueden presentar un EPN inverso, es decir, que duerman mejor la primera noche de registro que las siguientes (Hauri y Olmstead, 1989; Riedel et al, 2001). Este fenómeno se ha explicado normalmente por los principios del aprendizaje, de forma que en los insomnes crónicos, que sufren de un condicionamiento entre la excesiva activación y los estímulos relacionados con el sueño (p.ej., el ambiente en que se duerme), al dormir en un lugar diferente no se desencadenaría la respuesta de activación y no harían esfuerzos por dormir (Hauri y Olmstead, 1989).

Los hallazgos de estos estudios previos implicarían que en nuestro estudio los insomnes con duración corta de sueño presentarían un EPN, al igual que los controles con duración corta de sueño, mientras que los insomnes con duración normal de sueño podrían incluir cierto porcentaje de sujetos con un EPN inverso que podrían presentar

una duración corta de sueño si se realizasen varios registros nocturnos, pese a haber dormido “bien” en el ambiente del laboratorio.

Sin embargo, no todos los insomnes muestran este EPN inverso, y de hecho sólo un 9% presenta un claro EPN inverso, teniendo la mayoría o bien un EPN o un efecto ambiguo (Hauri y Olmstead, 1989). El hecho de disponer en nuestros estudios de muestras de gran tamaño puede haber contribuido a que este efecto se haya distribuido de forma normal entre los subgrupos. Además, nuestros hallazgos en relación a la tendencia a subestimar el sueño (*estudio 2*) y los perfiles MMPI (*estudio 3*) en los insomnes con duración normal de sueño no son equivalentes a los de un estudio en el que los evaluó en sujetos insomnes con un claro EPN inverso, los cuales se caracterizaban por una mayor paranoia (6-PA), menor depresión (2-D), menor ansiedad (A), y una tendencia a sobreestimar la duración de sueño (Hauri y Olmstead, 1989). Por tanto, parece que la duración objetiva de sueño en nuestros estudios sí puede ser un indicador válido que consiga descartar este EPN inverso.

Por otro lado, es posible observar los efectos del EPN en los individuos con duración corta de sueño. Así, tanto los controles como los insomnes con duración corta de sueño presentaron un mayor porcentaje de fase 1 del sueño no-REM, un menor porcentaje de sueño REM y una mayor latencia de REM. Mientras que las medidas de eficiencia de sueño parecen ser más estables a lo largo de varias noches de registro, las variables relacionadas con la estructura del sueño como los porcentajes de fase 1 o REM y, en especial, la latencia de sueño REM se ven más afectadas específicamente en la primera noche (LeBon et al, 2001). Como hemos comentado previamente, estos cambios en la arquitectura del sueño no serían por tanto específicos del insomnio y podrían revelar cierto EPN.

Por otro lado, dado que la primera noche de registro expone a los sujetos ante una situación estresante que provocaría una hiperactivación fisiológica situacional, algunos autores han sugerido que los sujetos insomnes con un mayor EPN serían precisamente aquellos con una mayor tendencia a la hiperactivación fisiológica (Bonnet y Arand, 2003; Drake et al, 2004). Por tanto, puede que en nuestros estudios el sesgo a clasificar de forma “errónea” los sujetos se dé más precisamente hacia detectar a aquellos sujetos con mayor tendencia a mostrar una hiperactivación fisiológica e incluirlos en el grupo de insomnes con duración corta de sueño. Este hecho, aunque produce limitaciones, iría sin embargo en línea con nuestra hipótesis: la duración corta de sueño en el insomnio es una manifestación de la hiperactivación fisiológica.

Es necesario también resaltar aquí que en nuestros estudios hemos investigado la duración relativa de sueño, es decir, hemos asumido que menos de 6 horas de sueño objetivo es relativamente menos que más de 6 horas de sueño objetivo. Muchos estudios, y también la cultura popular, han situado a las 7 horas como el criterio para una duración “normal” de sueño. Sin embargo, este criterio se ha basado por lo general en la duración subjetiva de sueño, que como se puede observar también se refleja en nuestro *estudio 2* donde la gran mayoría de sujetos sin insomnio refería una duración de 7 o más horas.

Por el contrario, los grandes estudios epidemiológicos han demostrado que la duración objetiva de sueño promedio de la población general se sitúa en torno a las 6 horas (Lauderdale et al, 2006; Silva et al, 2007), un hallazgo que es independiente de si el sueño se registra mediante una noche de PSG en la casa del sujeto (Silva et al, 2007), mediante tres noches consecutivas con actigrafía (Lauderdale et al, 2006) o, como en nuestros estudios, mediante una noche de PSG en el laboratorio (Young et al, 1993); es decir, nuestros hallazgos PSG concuerdan con aquellos de la literatura. Por ello, la

duración objetiva de sueño en nuestros estudios se utilizó como un marcador interno de la gravedad del insomnio crónico y no como un valor recomendado u óptimo de duración de sueño para la población general, algo que queda lejos de los objetivos de nuestros estudios.

La mayoría de los estudios experimentales utilizan varias noches de registro y, en consecuencia, se realizan con muestras muy pequeñas de sujetos debido al elevado coste que suponen estos registros. Por esta razón, en los grandes estudios epidemiológicos, como los nuestros, se utiliza habitualmente una única noche de registro PSG (Silva et al, 2007; Young et al, 1993). Los estudios experimentales que han fundamentado la hipótesis principal de nuestros estudios y que han demostrado una fuerte asociación entre la duración objetiva de sueño e indicadores de la gravedad biológica del insomnio, como por ejemplo la hipercortisolemia (Vgontzas et al, 1998; Vgontzas et al, 2001), se realizaron según protocolos de laboratorio de cuatro noches consecutivas de registro PSG, las cuales deberían ser más representativas de la duración habitual de sueño de los sujetos.

Además, dado que se ha realizado un análisis restringido a la macroestructura del sueño, y no se ha realizado, por ejemplo, un análisis espectral del EEG en las bandas de frecuencia beta o delta, no podemos descartar que en los insomnes con duración normal de sueño no exista una hiperactivación objetiva del sistema nervioso central, que no es detectable mediante la PSG convencional. Algunos estudios han demostrado alteraciones EEG de este tipo (p.ej., mayor potencia beta) en “insomnes subjetivos o paradójicos” (Krystal et al, 2002; Parrino et al, 2009). Multitud de factores pueden explicar estos hallazgos. Puede ser que en estos sujetos todavía el nivel de activación fisiológica no sea suficientemente grave como para alterar la macroestructura del sueño, que estos sujetos tengan un sistema del sueño más resiliente a la hiperactivación

fisiológica, o que estas características EEG representen el correlato fisiológico de la mayor activación cognitivo-emocional (p.ej., rumiación) y la causa de la sensación de sueño no reparador que presentan estos sujetos insomnes con duración normal de sueño (Hall et al, 2007). Por ello, sería necesario incluir también en los estudios futuros la evaluación de la microestructura del EEG durante el sueño.

Sin embargo, la consistencia de los hallazgos acerca del papel de la duración de sueño en predecir la gravedad del insomnio entre los estudios fisiológicos con varias noches de registro (Vgontzas et al, 1998; Vgontzas et al, 2001) y los estudios epidemiológicos basados en una noche PSG (Vgontzas et al, 2009a; Vgontzas et al, 2009b), incluidos los presentados en este trabajo, aumentan nuestra confianza sobre la replicabilidad y generalización de los hallazgos de nuestros estudios en condiciones experimentales de laboratorio.

Habitualmente, se ha sugerido que la PSG no es necesaria ni en la evaluación ni en el diagnóstico de la mayoría de los insomnes crónicos a excepción de cuando el juicio clínico hace sospechar de que el sujeto pueda presentar síndrome de apnea del sueño, movimientos periódicos de las piernas o síndrome de piernas inquietas (Buysse et al, 2006; Vela-Bueno et al, 2009; Vgontzas et al, 1994;). Los hallazgos de nuestros estudios sugieren que las medidas PSG puede ser un indicador de la gravedad biológica del insomnio crónico. Dado que utilizar la PSG para predecir la gravedad del insomnio crónico resultaría muy costoso e impracticable, otros métodos más sencillos, como la actigrafía (Buysse et al, 2006), podrían aportar una información que sería igualmente útil para el clínico o el investigador. Sin embargo, todavía se necesitan estudios a gran escala para poder establecer la fiabilidad y la validez de la actigrafía en las personas con insomnio crónico (Ancoli-Israel et al, 2003).

Por otro lado, la asociación de los problemas psicopatológicos, especialmente la depresión, con el insomnio (Riemann y Voderholzer, 2003), con la duración objetiva de sueño (Benca et al, 2003), con las alteraciones neuropsicológicas (Lupien et al, 2005; Oei et al, 2006), con la mala percepción del sueño (Rotenberg et al, 2000; Tsuchiyama et al, 2003), y con los perfiles MMPI-2 (Butcher et al, 2001; Nichols, 2001) es bien conocida. En nuestro estudio un alto porcentaje de sujetos con insomnio, independientemente de su duración objetiva de sueño, refería sintomatología depresiva u otros problemas de salud mental.

Sin embargo, la medida utilizada para detectar la presencia de sintomatología depresiva no es la más adecuada desde un punto de vista psicométrico. Nuestra medida, basada en la respuesta del sujeto a la presencia de determinados síntomas o de estar recibiendo tratamiento para la depresión, no permite captar ni la semiología detallada ni la gravedad de la depresión. Escalas estandarizadas (p.ej., BDI-II) (Sanz, García Vera, Espinosa, Fortún y Vázquez, 2005) o entrevistas estructuradas basadas en criterios DSM-IV-TR (Vázquez y Muñoz, 2002), permitirían una mejor evaluación de la depresión.

Pese a esta limitación en la medida de la depresión, controlar en todos los análisis el efecto de la presencia de depresión no disminuyó significativamente el efecto conjunto del insomnio crónico y la duración objetiva de sueño sobre las características clínicas, la mala percepción del sueño, los perfiles psicológicos, la presencia longitudinal de depresión, o las alteraciones neuropsicológicas. Esto sugiere que la depresión y el insomnio crónico, pese al solapamiento sintomatológico que puedan presentar, tienen distintos mecanismos fisiopatológicos, los cuales si se delinean mejor conducirán a desarrollar tratamientos más específicos para cada trastorno (Basta et al, 2007).

El diseño de nuestros estudios, excepto uno, es transversal y no permite realizar inferencias de causalidad acerca de la dirección de las asociaciones significativas encontradas. Sin embargo, si nos basamos en la gran cantidad de estudios clínicos y de investigación que han demostrado que el insomnio está asociado con una hiperactivación fisiológica (Bonnet y Arand, 2010) la dirección más probable que se pueda inferir es aquella en la que el insomnio conduciría a las alteraciones aquí presentadas.

Sin embargo, el uso de un cuestionario como el MMPI-2 que evalúa rasgos de personalidad psicopatológicos y que, por tanto, pretende medir características endógenas y estables implica realizar una interpretación causal en la dirección opuesta a la comentada. Como se expuso en el *Capítulo 6*, este problema se complica aún más ya que los cuestionarios de personalidad, como el MMPI-2, se ven afectados por el *estado* del sujeto, enmascarando los *rasgos* que se pretenden medir. Por ello, aunque muchos estudios han interpretado estos perfiles como indicativos de mecanismos etiológicos en el insomnio (van de Laar et al, 2010) no se puede inferir que las diferencias observadas sean causales y no reflejen más bien el estado del sujeto con insomnio crónico.

En un sentido similar al comentado anteriormente acerca de la medida de depresión, el MMPI-2 también presenta otras limitaciones. Este inventario, pese a estar estandarizado, se basa en la interpretación del perfil, siendo difícil sacar conclusiones de las puntuaciones en una única escala. En nuestro estudio este problema lo hemos intentado solucionar al examinar códigos específicos y tres escalas suplementarias.

Sin embargo, tal vez hubiese sido más adecuado evaluar los distintos componentes psicológicos mencionados con escalas que miden específicamente sintomatología de ansiedad (p.ej., BAI) (Magán, Sanz y García Vera, 2008), estado de ánimo y fatiga (Arce-Fernández, Andrade-Fernández, y Seoane-Pesqueira 2000),

rumiación (Nolen-Hoeksema, 2000; Roger, Garcia de la Banda, Soo Lee, y Thor Olason, 2001), inhibición emocional (Gross y John, 2003), o los distintos tipos de mecanismos de afrontamiento del estrés (Cosway, Endler, Sadler y Deary, 2000).

Aún así, el estudio longitudinal sí nos ha permitido demostrar que, al menos en la predicción de la presencia longitudinal de depresión, los factores psicológicos medidos por el MMPI-2 sí pueden desempeñar un papel mediador en el insomnio. En estudios futuros será necesario examinar si los perfiles MMPI-2 predicen de forma longitudinal la presencia, la incidencia y/o la persistencia del insomnio crónico y sus subtipos.

Por otro lado, la batería neuropsicológica utilizada, aunque estaba constituida por pruebas estandarizadas habitualmente utilizadas en la práctica clínica, no permite evaluar todas las funciones cognitivas que pueden ser de interés. Aunque nuestro estudio ha permitido identificar la atención alternante como un proceso cognitivo de interés en el insomnio, su estrecha relación con otros procesos cognitivos hace necesaria una evaluación más exhaustiva. Así, los estudios posteriores deberían utilizar un modelo teórico de partida que pretenda contrastar específicamente la posible existencia de alteraciones en velocidad de procesamiento, atención alternante, memoria operativa y funciones ejecutivas.

Con este objetivo, se recomienda que los estudios neuropsicológicos que se realicen en el futuro sigan las propuestas de Tirapu-Ustárroz, Muñoz-Céspedes, Pelegrín-Valero y Albéniz-Ferreras (2005) sobre evaluación de las funciones ejecutivas, y de Ríos-Lago, Periañez, y Rodríguez-Sánchez, (2008) sobre evaluación de los distintos componentes de la atención.

Finalmente, nuestros estudios utilizaron una muestra representativa de la población general norteamericana. Por ello, los hallazgos pueden no ser extrapolables a

la población clínica. En los *Capítulos 3* y *Capítulo 6* hemos podido observar que los individuos voluntarios de la población general que sirven como sujetos de estudio difieren ocasionalmente de aquellos individuos que consultan por insomnio en una clínica en aspectos como la presencia de una mayor alteración objetiva del sueño (Vgontzas et al, 1994), mayor estrés emocional (Davidson et al, 2009; Stepanski et al, 1989) o activación fisiológica (Stepanski et al, 1989).

Recientemente, se ha recomendado minimizar los criterios de exclusión basados en altas puntuaciones en cuestionarios psicológicos de depresión o ansiedad (p.ej., BDI-II, BAI, etc.) en los estudios con muestras de la población general para que sus hallazgos tengan una mayor validez ecológica y sean comparables a los ensayos clínicos realizados en pacientes con insomnio crónico (Davidson et al, 2009). Por ello, los hallazgos de nuestros estudios deben ser replicados en muestras de pacientes que consultan por insomnio crónico.

En resumen, aunque reconocemos las limitaciones de nuestros estudios, consideramos también que esta Tesis contribuye significativamente a la literatura del insomnio que pretende explorar no sólo la existencia de distintos subtipos de insomnio sino también su fisiopatología y morbilidad asociada. Así, las limitaciones anteriormente discutidas deben ayudarnos a mejorar los estudios que se realicen en el futuro y a desarrollar nuevas hipótesis experimentales.

11.3. Implicaciones clínicas

Los resultados del presente trabajo tienen una serie de implicaciones para la práctica clínica. En general, nuestros hallazgos indican que el insomnio crónico puede tener efectos muy significativos sobre la salud física y mental y que determinados factores fisiológicos y psicológicos pueden moderar y/o mediar la relación entre el

insomnio, el funcionamiento diurno y la salud en general. Todo ello implica que la contribución relativa de los factores fisiológicos y psicológicos en el insomnio puede explicar que sea un trastorno crónico, difícil de tratar y con una alta probabilidad de recaída.

11.3.1. Detección y diagnóstico

Dada la alta prevalencia del insomnio en la población general y la concepción errónea, pero generalizada en el ámbito clínico, del insomnio como un trastorno “*hipocondríaco*”, su detección, diagnóstico, y tratamiento adecuados debería tener un lugar principal en las políticas sanitarias. El insomnio crónico es un trastorno difícil de tratar y por ello desde hace muchos años se ha enfatizado la importancia de realizar una evaluación multidimensional que incluya una exhaustiva historia médica, psicológica, de sueño y de uso de sustancias, la cual se pasa habitualmente por alto en la práctica clínica (cfr. Kales y Kales, 1984).

En la actualidad el uso del laboratorio de sueño no se considera necesario en la evaluación y el diagnóstico del insomnio. Varios estudios, incluidos los presentados en este trabajo, han demostrado que si se quiere distinguir a los sujetos con insomnio crónico de los sujetos control, la PSG es de poca utilidad si se compara con medidas psicológicas como el MMPI o similares (Buysse et al, 2006; Vgontzas et al, 1994). Sin embargo, los hallazgos de nuestros estudios sugieren que las medidas objetivas pueden ser un indicador útil de la gravedad biológica del insomnio crónico.

El campo de la medicina del sueño ha intentado definir subtipos de insomnio en base a su etiología (p.ej., primario *versus* secundario), edad de inicio (p.ej., infancia *versus* edad adulta) o discrepancia entre los hallazgos subjetivos y objetivos (p.ej., “insomnio paradójico”).

En el caso de la ICSD-2, el “insomnio paradójico”, a diferencia del “insomnio psicofisiológico”, se caracterizaría por una queja de insomnio en presencia de una duración normal de sueño y una extrema (más del 50%) subestimación de la duración de sueño. Se estima que este diagnóstico se haría en tan sólo un 5% de todas las personas con insomnio (American Academy of Sleep Medicine, 2005), lo que hace dudar de su valor diagnóstico en la práctica clínica.

Sin embargo, otras clasificaciones, utilizadas incluso con más frecuencia que la ICSD-2 para diagnosticar el insomnio crónico, no consideran la posible existencia de subtipos de insomnio. Así, en el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) se considera que la variabilidad en las alteraciones objetivas del sueño o en el rendimiento cognitivo forma parte de la naturaleza del “insomnio primario” y que, por tanto, la tendencia a sobrestimar la alteración del sueño nocturno y del mal funcionamiento diurno serían características intrínsecas a todos los insomnes (American Psychiatric Association, 2000).

Los hallazgos de nuestros estudios y de aquellos previos acerca de la asociación del insomnio con la hipertensión (Vgontzas et al, 2009a), la diabetes (Vgontzas et al, 2009b), el sistema de estrés (Backhaus et al, 2006; Irwin et al, 2003; Rodenbeck et al, 2003; Shaver et al, 2002; Vgontzas et al, 1998; Vgontzas et al, 2001), el sistema neurovegetativo (Bonnet and Arand, 1995; Bonnet and Arand, 1997; Bonnet and Arand, 1998; Stepanski et al, 1994) y el sistema nervioso central (Bastien et al. 2008; Devoto et al. 2003; Devoto et al, 2005; Nofzinger et al, 2004; Nofzinger et al, 2006; Winkelman et al, 2008), proporcionan la base para tipificar el insomnio crónico mediante medidas objetivas del sueño.

Por ejemplo, si el clínico puede tomar alguna medida objetiva del sueño podrá determinar hasta qué punto el paciente presentaría o no una hiperactivación fisiológica y

guiar de forma más específica el tratamiento ya que es posible que el insomnio con duración corta de sueño represente un subtipo de insomnio crónico asociado con alteraciones fisiológicas significativas. Ahora bien, es cierto que estas medidas pueden no ser necesarias a la hora de realizar el diagnóstico individual para un paciente determinado. De hecho, el uso del laboratorio de sueño para predecir la gravedad biológica del insomnio es muy costoso, de forma que otros métodos mas sencillos de evaluación indirecta de la duración objetiva de sueño, como la actigrafía, pueden ofrecer al clínico una información de similar utilidad (Buysse et al, 2006). Estos métodos tienen que ser aún validados cuidadosamente en el insomnio.

Por otro lado, ya que el insomnio crónico está asociado con altos niveles de cortisol, especialmente por la tarde/noche, es posible que tomar medidas vespertinas de cortisol salivar pudieran ser de utilidad como indicador biológico de la gravedad del trastorno (Basta et al, 2007). Sin embargo, se necesitan más estudios que confirmen el uso del cortisol u otras hormonas como marcadores biológicos de este trastorno crónico.

Finalmente, la validez diagnóstica y la utilidad clínica de los subtipos aquí propuestos debe ser contrastada mediante estudios prospectivos en muestras clínicas que se centren en la exploración exhaustiva y el tratamiento del insomnio. Es posible que ambos subtipos respondan de forma diferente a las distintas opciones de tratamiento disponibles en la actualidad.

11.3.2. Tratamiento

Los hallazgos de nuestros estudios sugieren que los insomnes con una mayor gravedad biológica presentarían una hiperactivación fisiológica que seria causante tanto de los signos (p.ej., duración corta de sueño, alteraciones cognitivas, etc.) como de los síntomas (p.ej., fatiga, irritabilidad, quejas somáticas, etc.) nocturnos y diurnos. Por el

contrario, los sujetos con insomnio crónico y duración normal de sueño no presentarían una clara hiperactivación fisiológica pero sí unas características psicológicas indicativas de rasgos depresivos, ansioso-rumiativos y con pobres recursos de afrontamiento.

Aunque, insistimos, la validez y utilidad diagnóstica de estos dos subtipos tiene que ser contrastada en estudios experimentales y de tratamiento, es posible que estos dos subtipos de insomnio respondan de forma diferente al tratamiento por la contribución relativa de los factores psicológicos y fisiológicos en la fisiopatología de la queja de insomnio crónico en cada uno de los subtipos. Por ejemplo, algunos estudios han demostrado que los pacientes con un mayor nivel de activación responden peor a los programas multicomponente de terapia cognitivo-conductual para el insomnio (Morin et al, 2006; van de Laar et al, 2009).

Por ello, los insomnes con duración corta de sueño podrían responder mejor a tratamientos que vayan dirigidos a disminuir la hiperactivación fisiológica (p.ej., la hiperactividad del sistema de estrés) e incrementar la duración de sueño, como la medicación. Por ejemplo, los antidepresivos administrados a dosis bajas, que suelen disminuir la actividad del eje HHS, son un candidato farmacológico para aquellos casos que presentan hipercortisolemia (Rodenbeck et al, 2003; Roth et al, 2007; Scharf et al, 2008). Además estos fármacos, al contrario que los fármacos agonistas de los receptores benzodiacepínicos, no están tan asociados con fenómenos de tolerancia y abstinencia y son más seguros. Sin embargo, una desventaja de los antidepresivos sedantes, en especial de los tricíclicos, es su fuerte efecto anticolinérgico, que incluye boca seca, visión borrosa, hipotensión ortostática, estreñimiento, y alteraciones cognitivas en los adultos mayores (Vgontzas, 2004).

No obstante, el tratamiento del insomnio crónico debe ser siempre multidimensional. En el caso de los insomnes con duración corta de sueño la

psicoterapia es también necesaria para explicar al paciente con insomnio crónico el papel que desempeña el miedo a no dormir en el círculo vicioso que exacerba y mantiene el trastorno. Estrategias psicoterapéuticas dirigidas a romper el condicionamiento entre la hiperactivación y el ambiente en el que se duerme (Morin et al, 2006) y basadas en la regulación emocional y en la inoculación de estrés (Hofmann y Asmundson, 2008) pueden servir para lograr objetivos terapéuticos a largo plazo que superen la mera satisfacción con el sueño en este subtipo de pacientes con insomnio crónico.

Por su lado, los insomnes con duración normal de sueño podrían responder mejor a tratamientos que vayan dirigidos fundamentalmente a disminuir la activación cognitivo-emocional (p.ej., rumiación) y modificar la mala percepción del sueño, como las técnicas conductuales para el insomnio (Morin et al, 2006), experimentos conductuales centrados en la percepción del sueño y la terapia cognitiva (Harvey et al, 2007; Harvey y Farrell, 2003; Tang y Harvey, 2006) y técnicas de regulación emocional (Hofmann y Asmundson, 2008). En este caso, el tratamiento farmacológico se desaconsejaría, dado que no existe una alteración objetiva del sueño.

Finalmente, es necesario resaltar que dada la alta prevalencia del insomnio crónico y sus elevados costes personales y para los sistemas de salud directos e indirectos, es muy importante identificar correctamente este trastorno para poder prevenirlo y tratarlo de forma eficaz. Por ello, deseáramos que este trabajo contribuya de alguna manera a conseguirlo.

11.4. Conclusiones

- El insomnio crónico es muy prevalente en la población general y se asocia con una significativa morbilidad médica y psicológica.
- El insomnio crónico basado en criterios exclusivamente clínicos no se asocia con una alteración objetiva del sueño en sujetos de la población general, distribuyéndose los insomnes casi en un 50% entre aquellos con una duración “normal” o “corta” del sueño medida mediante polisomnografía.
- La duración objetiva de sueño parece desempeñar un papel importante en la caracterización del insomnio crónico.
- Los insomnes crónicos con una duración “normal” o “corta” de sueño difieren entre sí en parámetros biológicos, psicopatológicos, y neuropsicológicos tales como:
 - El grado de activación del sistema nervioso central, neurovegetativo o de estrés (p.ej., cortisol o actividad metabólica cerebral).
 - El riesgo de padecer trastornos cardiovasculares y endocrino-metabólicos (p.ej., hipertensión o diabetes) y psicopatológicos (p.ej., depresión).
 - El grado de distorsión con la que se percibe la duración de sueño.
 - El perfil de personalidad o características psicológicas específicas (p.ej. MMPI).
 - La presencia de alteraciones neuropsicológicas (p.ej., en tareas de atención ejecutiva).
- A partir de los hallazgos de los estudios de esta Tesis y de estudios experimentales y epidemiológicos previos, se pueden por tanto sugerir dos subtipos de insomnio crónico basados en medidas objetivas de la duración de sueño:
 - El primer subtipo de insomnio crónico se caracterizaría por: (1) una hiperactivación fisiológica, es decir, una duración corta de sueño e hiperactividad del sistema de estrés, (2) consecuencias cardiovasculares y endocrino-metabólicas, psicopatológicas, y neuropsicológicas clínicamente significativas, como por ejemplo, hipertensión, diabetes, depresión, y alteraciones cognitivas, (3) una tendencia a la sobreestimación de la duración del sueño, y (4) un perfil psicológico típico de los trastornos psicofisiológicos.

- El segundo subtipo de insomnio crónico se caracterizaría por: (1) no presentar una excesiva activación fisiológica, es decir, una duración normal de sueño y una actividad normal del sistema de estrés, (2) no tener consecuencias cardiovasculares y endocrino-metabólicas o neuropsicológicas, aunque sí psicopatológicas (p.ej., depresión), clínicamente significativas, (3) una clara tendencia a la subestimación de la duración del sueño, y (4) un perfil psicológico caracterizado por ansiedad, rumiación, y pobres recursos de afrontamiento, el cual parece desempeñar un papel importante en las quejas nocturnas y diurnas y en el desarrollo de depresión en estos sujetos.
- Estos dos subtipos podrían responder de forma distinta al tratamiento. El primer subtipo podría beneficiarse del tratamiento farmacológico (p.ej., fármacos que disminuyan la hiperactividad del sistema de estrés), coadyuvado por el tratamiento psicológico, mientras que en el segundo subtipo el tratamiento psicológico sería de elección (p.ej., terapia cognitiva), evitándose el uso de fármacos.
- La validez y utilidad diagnóstica de estos dos subtipos debe ser comprobada en futuros estudios con poblaciones clínicas.

Bibliografía

- Adam, K., Tomeny, M., y Oswald, I. (1986). Physiological and psychological differences between good and poor sleepers. *Journal of Psychiatric Research*, 20, 301-316.
- Adamantidis, A. R., Zhang, F., Aravanis, A. M., Deisseroth, K. y de Lecea, L. (2007). Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*, 450, 420–424.
- Adamantidis, A. y de Lecea, L. (2008). Physiological arousal: a role for hypothalamic systems. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65, 1475 – 1488.
- Adrien, J. (2002). Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Medicine Reviews*, 6, 341-51.
- Aguirre, A. (1996). Ritmos biológicos y sueño. En M.J. Ramos-Platón (Ed.) *Sueño y procesos cognitivos* (pp. 103-130). Madrid: Síntesis Psicobiología.
- Aikens, J.E., Vanable, P.A., Tadimeti, L., Caruana-Montaldo, B., y Mendelson, W.B. (1999). Differential rates of psychopathology symptoms in periodic limb movement disorder, obstructive sleep apnea, psychophysiological insomnia, and insomnia with psychiatric disorder. *Sleep*, 22, 775-80.
- Altena, E., Van Der Werf, Y.D., Sanz-Arigita, E.J., Voorn, T.A., Rombouts, S.A., Kuijer, J.P., y Van Someren, E.J. (2008a). Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. *Sleep*, 31, 1271-1276.
- Altena, E., Van Der Werf, Y.D., Strijers, R.L., y Van Someren, E.J. (2008b). Sleep loss affects vigilance: effects of chronic insomnia and sleep therapy. *Journal of Sleep Research*, 17, 335-343.
- Altena, E., Vrenken, H., Van Der Werf, Y.D., van den Heuvel, O.A., y Van Someren, E.J. (2010). Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study. *Biological Psychiatry*, 67, 182-185.
- American Academy of Sleep Medicine. (2005). *The international classification of sleep disorders (ICSD-2): diagnostic and coding manual*. Westchester: American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd Edition Revised)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Edition)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Edition, Text Revision)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Sleep Disorders Association. (1997). *International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual*. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association.
- Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., y Pollak, CP. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*, 26, 342-392.
- Ancoli-Israel, S. y Roth, T. (1999). Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep*, 22, S347-S353.
- Arce-Fernández, C., Andrade-Fernández, E.M., y Seoane-Pesqueira, G. (2000). Problemas semánticos en la adaptación del POMS al castellano. *Psicothema*, 12, 47-51.
- Ardil, A. y Pineda, D.A. (2000). Factor structure of nonverbal cognition. *International Journal of Neuroscience*, 104, 125-144.
- Aserinsky, E. y Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118, 273-274.
- Aston-Jones, G. y Bloom, F.E. (1981). Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience*, 1, 876-886.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Born, J., Hohaus, K., Faasch, F., y Hohagen, F. (2006). Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biological Psychiatry*, 60, 1324-1330.
- Baddeley, A., Chincotta, D., y Adlam, A. (2001). Working memory and the control of action: evidence from task switching. *Journal of Experimental Psychology General*, 130, 641-657.
- Bader, K., Schäfer, V., Schenkel, M., Nissen, L., y Schwander, J. (2007). Adverse childhood experiences associated with sleep in primary insomnia. *Journal of Sleep Research*, 16, 285-296.
- Baekeland, F., y Hoy, P. (1971). Reported vs. recorded sleep characteristics. *Archives of General Psychiatry*, 24, 548-551.

- Baglioni, C., Lombardo, C., Bux, E., Hansen, S., Salveta, C., Biello, S., Violani, C., y Espie, C.A. (2010a). Psychophysiological reactivity to sleep-related emotional stimuli in primary insomnia. *Behavior Research and Therapy*, en prensa.
- Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Lombardo, C., y Riemann, D. (2010b). Sleep and emotions: a focus on insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, en prensa.
- Bartness, T.J., Powers, J.B., Hastings, M.H., Bittman, E.L., y Goldman, B.D. (1933). The timed infusion paradigm for melatonin delivery: what has it taught us about the melatonin signal, its reception, and the photoperiodic control of seasonal responses? *Journal of Pineal Research*, 15, 161-190.
- Basta, M., Chrousos, G.P., Vela-Bueno, A., y Vgontzas, A.N. (2007). Chronic insomnia and stress system. *Sleep Medicine Clinics*, 2, 279-291.
- Bastien, C.H., y Morin, C.M. (2000). Familial incidence of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 9, 49-54.
- Bastien, C.H., y Bonnet, M.H. (2001). Do increases in beta EEG activity uniquely reflect insomnia? A commentary on "Beta EEG activity and insomnia" (M. L. Perlis et al.). *Sleep Medicine Reviews*, 5, 375-377.
- Bastien, C.H., LeBlanc, M., Carrier, J., y Morin, C.M. (2003a). Sleep EEG power spectra, insomnia, and chronic use of benzodiazepines. *Sleep*, 26, 313-317.
- Bastien, C.H., Fortier-Brochu, E., Rioux, I., LeBlanc, M., Daley, M., y Morin, C.M. (2003b). Cognitive performance and sleep quality in the elderly suffering from chronic insomnia: relationship between objective and subjective measures. *Journal of Psychosomatic Research*, 54, 39-49.
- Bastien, C.H., Vallières, A., y Morin, C.M. (2004). Precipitating factors of insomnia. *Behavioral Sleep Medicine*, 2, 50-62.
- Bastien, C.H., St-Jean, G., Morin, C.M., Turcotte, I., y Carrier, J. (2008). Chronic psychophysiological insomnia: hyperarousal and/or inhibition deficits? An ERPs investigation. *Sleep*, 31, 887-898.
- Bastien, C.H., St-Jean, G., Turcotte, I., Morin, C.M., Lavallée, M., y Carrier, J. (2009a). Sleep spindles in chronic psychophysiological insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 66, 59-65.
- Bastien, C.H., St-Jean, G., Turcotte, I., Morin, C.M., Lavallée, M., Carrier, J., y Forget, D. (2009b). Spontaneous K-complexes in chronic psychophysiological insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 67, 117-125.

- Bate, A.J., Mathias, J.L., y Crawford, J.R. (2001). Performance on the Test of Everyday Attention and standard tests of attention following severe traumatic brain injury. *Clinical Neuropsychology*, 15, 405-422.
- Beaulieu-Bonneau, S., LeBlanc, M., Mérette, C., Dauvilliers, Y., y Morin, C.M. (2007). Family history of insomnia in a population-based sample. *Sleep*, 30, 1739-1745.
- Beck, A.T. (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York, Penguin.
- Becker, E.S., Goodwin, R., Hölting, C., Hoyer, J., y Margraf, J. (2003). Content of worry in the community: what do people with generalized anxiety disorder or other disorders worry about? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 191, 688-691.
- Benca, R.M., Obermeyer, W.H., Thisted, R.A., y Gillin, J.C. (1992). Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 49, 651-668.
- Benca, R.M., Obermeyer, W.H., Shelton, S.E., Droster, J., y Kalin, N.H. (2000). Effects of amygdala lesions on sleep in rhesus monkeys. *Brain Research*, 879, 130-138.
- Benoit, O., y Aguirre, A. (1996). Homeostatic and circadian aspects of sleep regulation in young poor sleepers. *Neurophysiologie Clinique*, 26, 40-50.
- Billiard, M., y Bentley, A. (2004). Is insomnia best categorized as a symptom or a disease? *Sleep Medicine*, 5, S35-S40.
- Bixler, E.O., Kales, A., Soldatos, C.R., Kales, J.D., y Healey, S. (1979). Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *American Journal of Psychiatry*, 136, 1257-1262.
- Bixler, E.O., Kales, A., Jacoby, J.A., Soldatos, C.R. y Vela-Bueno, A. (1984). Nocturnal sleep and wakefulness: effects of age and sex in normal sleepers. *International Journal of Neuroscience*, 23, 33-42.
- Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Ten Have, T., Tyson, K., y Kales, A. (1998). Effects of age on sleep apnea in men: I prevalence and severity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157, 144-148.
- Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Lin, H.M., Ten Have, T., Leiby, B.E., Vela-Bueno, A., y Kales, A. (2000). Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Archives of Internal Medicine*, 160, 2289-2295.
- Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Lin, H.M., Ten Have, T., Rein, J., Vela-Bueno, A., y Kales, A. (2001). Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163, 608-613.
- Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Lin, H.M., Vela-Bueno, A., y Kales, A. (2002). Insomnia in central Pennsylvania. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 589-592.

- Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Lin, H.M., Calhoun, S.L., Vela-Bueno, A., y Kales, A. (2005). Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 4510-4515.
- Bixler, E.O., Papaliaga, M.N., Vgontzas, A.N., Lin, H.M., Pejovic, S., Karataraki, M., Vela-Bueno, A., y Chrousos, G.P. (2009). Women sleep objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external stressors: effects of age and menopause. *Journal of Sleep Research*, 18, 221-228.
- Bliwise, D.L., Friedman, L., Nekich, J.C., y Yesavage, J.A. (1995). Prediction of outcome in behaviorally based insomnia treatments. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 26, 17-23.
- Boivin, D.B. y James, F.O. (2003). Insomnia due to circadian rhythm disturbances. En M.P. Szuba, J.D. Kloss, D.F. Dinges (Eds.), *Insomnia: Principles and Management* (pp. 155-191), Cambridge: Cambridge University Press.
- Bonnet, M.H. (1985). Recovery of performance during sleep following sleep deprivation in older normal and insomniac adult males. *Perceptual and Motor Skills*, 60, 323-334.
- Bonnet, M.H. (2005). Hyperarousal as the basis for insomnia: effect size and significance. *Sleep*, 28, 1500-1501.
- Bonnet, M.H., y Arand, D.L. (1992). Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. *Sleep*, 15, 526-536.
- Bonnet, M.H., y Arand, D.L. (1995). 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep*, 18, 581-588.
- Bonnet, M.H., y Arand, D.L. (1997a). Hyperarousal and insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 1, 97-108.
- Bonnet, M.H., y Arand, D.L. (1997b). Physiological activation in patients with Sleep State Misperception. *Psychosomatic Medicine*, 59, 533-540.
- Bonnet, M.H., y Arand, D.L. (1998a). Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosomatic Medicine*, 60, 610-615.
- Bonnet, M.H., y Arand, D.L. (1998b). The consequences of a week of insomnia. II: Patients with insomnia. *Sleep*, 21, 359-368.
- Bonnet, M.H., y Arand, D.L. (2000). Activity, arousal, and the MSLT in patients with insomnia. *Sleep*, 23, 205-212.

- Bonnet, M.H., y Arand, D.L. (2003). Insomnia, metabolic rate and sleep restoration. *Journal of Internal Medicine*, 254, 23-31.
- Bonnet, M.H., y Arand, D.L. (2003). Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, 7, 297-310.
- Bonnet, M.H., y Arand, D.L. (2003). Situational insomnia: consistency, predictors, and outcomes. *Sleep*, 26, 1029-1036.
- Bonnet, M.H., y Arand, D.L. (2010). Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Medicine Reviews*, 14, 9-15.
- Boone, K.B., Pontón, M.O., Gorsuch, R.L., González, J.J., y Miller, B.L. (1998). Factor analysis of four measures of prefrontal lobe functioning. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13, 585-595.
- Bootzin, R.R. (1972). *Stimulus control treatment for insomnia*. Programs and abstracts of the 80th Annual Convention of the American Psychological Association, September 2. Honolulu, Hawaii.
- Bórbely, A.A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1, 195-204.
- Bórbely, A.A., y Achermann, P. (2005). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. En M.H. Kryger, T. Roth, y W.C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine, 4th Edition* (pp. 405-417). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Borkovec, T.D., Grayson, J.B., O'Brien, G.T., y Weerts, T.C. (1979). Relaxation treatment of pseudoinomnia and idiopathic insomnia: an electroencephalographic evaluation. *Journal of Applied Behavioral Analysis*, 12, 37-54.
- Borkovec, T.D., Lane, T.W., y VanOot, P.H. (1981). Phenomenology of sleep among insomniacs and good sleepers: wakefulness experience when cortically asleep. *Journal of Abnormal Psychology*, 90, 607-609.
- Borkovec, T.D. (1982). Insomnia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 50, 880-95.
- Borkovec, T.D., Robinson, E., Pruzinsky, T., y DePree, J.A. (1983). Preliminary exploration of worry: some characteristics and processes. *Behaviour Research and Therapy*, 21, 9-16.
- Broman, J.E., y Hetta, J. (1994). Electrodermal activity in patients with persistent insomnia. *Journal of Sleep Research*, 3, 165-170.

- Broman, J.E., Lundh, L.G., Aleman, K., y Hegga, J. (1992). Subjective and objective performance in patients with persistent insomnia. *Scandinavian Journal of Behaviour Therapy*, 21, 115–126.
- Burgos, I., Richter, L., Klein, T., Fiebich, B., Feige, B., Lieb, K., Voderholzer, U., y Riemann, D. (2006). Increased nocturnal interleukin-6 excretion in patients with primary insomnia: a pilot study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20, 246-253.
- Butcher, J.N., Graham, J.R., Ben-Porath, Y.S., Tellegen, A., y Dahkstrom, W.G. (2001). *MMPI-2: manual for administration, scoring and interpretation, revised edition*. Minneapolis: University of Minnesota Press.
- Buyse, D.J., Reynolds, C.F. 3rd, Kupfer, D.J., Thorpy, M.J., Bixler, E., Manfredi, R., Kales, A., Vgontzas, A., Stepanski, E., Roth, T., et al. (1994a). Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: a report from the APA/NIMH DSM-IV Field Trial. *Sleep*, 17, 630-637.
- Buyse, D.J., Reynolds, C.F. 3rd, Hauri, P.J., Roth, T., Stepanski, E.J., Thorpy, M.J., Bixler, E.O., Kales, A., Manfredi, R.L., Vgontzas, A.N., et al. (1994b). Diagnostic concordance for DSM-IV sleep disorders: a report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1351-1360.
- Buyse, D.J. (2003). Diagnosis and classification of insomnia disorders. En M.P. Szuba, J.D. Kloss, D.F. Dinges (Eds.), *Insomnia: Principles and Management* (pp. 3-22), Cambridge: Cambridge University Press.
- Buyse, D.J., Ancoli-Israel, S., Edinger, J.D., Lichstein, K.L., y Morin, C.M. (2006). Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep*, 29, 1155-1173.
- Buyse, D.J., Germain, A., Hall, M.L., Moul, D.E., Nofzinger, E.A., Begley, A., Ehlers, C.L., Thompson, W., y Kupfer, D.J. (2008). EEG spectral analysis in primary insomnia: NREM period effects and sex differences. *Sleep*, 31, 1673-1682.
- Cano, G., Mochizuki, T., y Saper, C.B. (2008). Neural circuitry of stress-induced insomnia in rats. *Journal of Neuroscience*, 28, 10167-10184.
- Carney, C.E., Edinger, J.D., Meyer, B., Lindman, L., y Istre, T. (2006). Symptom-focused rumination and sleep disturbance. *Behavioral Sleep Medicine*, 4, 228-241.
- Carretié Arangüena, L. (2001). *Psicofisiología*. Madrid: Pirámide.
- Carskadon, M.A., Dement, W.C., Mitler, M.M., Guilleminault, C., Zarcone, V.P., y Spiegel, R. (1976). Self-reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free

- subjects with complaints of chronic insomnia. *American Journal of Psychiatry*, 133, 1382-1388.
- Carskadon, M.A., y Dement, W.C. (2005). Normal human sleep: an overview. En M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (Eds), *Principles and practice of sleep medicine, 4th Edition* (pp. 13-23). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Carter, W.R., Johnson, M., y Borkovec, T.D. (1986). Worry: an electrocortical analysis. *Advances in Behaviour Research and Therapy*, 8, 193-204.
- Chan, R.C. (2000). Attentional deficits in patients with closed head injury: a further study to the discriminative validity of the test of everyday attention. *Brain Injury*, 14, 227-236.
- Chase, M.H., y Morales, F.R. (2005). Control of motoneurons during sleep. En M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (Eds), *Principles and practice of sleep medicine, 4th Edition* (pp. 154-168). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Chesson, A.L. Jr, Anderson, W.M., Littner, M., Davila, D., Hartse, K., Johnson, S., Wise, M., y Rafecas, J. (1999). Practice parameters for the nonpharmacologic treatment of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine report, Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*, 22, 1128-1133.
- Chilcott, L.A., y Shapiro, C.M. (1996). The socioeconomic impact of insomnia. An overview. *Pharmacoeconomics*, 10, 1-14.
- Chou, T.C., Bjorkum, A.A., Gaus, S.E., Lu, J., Scammell, T.E., Saper, C.B. (2002). Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *Journal of Neuroscience*, 22, 977-990.
- Chrousos, G.P., y Gold, P.W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *Journal of the American Medical Association*, 267, 1244-1252.
- Chrousos, G.P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine*, 332, 1351-1362.
- Chrousos, G.P. (2007). Organization and integration of the endocrine system: the arousal and sleep perspective. *Sleep Medicine Clinics*, 2, 125-145.
- Chrousos, G.P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5, 374-381.
- Chung, K.F. (2003). Relationships between insomnia and sleep-disordered breathing. *Chest*, 123, 310-311.

- Chung, K.F. (2005). Insomnia subtypes and their relationships to daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*, 72, 460-465.
- Church, M.W., y Johnson, L.C. (1979). Mood and performance of poor sleepers during repeated use of flurazepam. *Psychopharmacology, Berlin*, 61, 309-316.
- Clark, L.A., Watson, D., y Mineka, S. (1994). Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 103-116.
- Clark, D. M., y Fairburn, C. G. (1997). *Science and practice of cognitive behaviour therapy*. United Kingdom: Oxford University Press.
- Coates, T.J., Killen, J.D., George, J., Marchini, E., Silverman, S., Hamilton, S., y Thoresen, C.E. (1982). Discriminating good sleepers from insomniacs using all-night polysomnograms conducted at home. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 170, 224-230.
- Coates, T.J., Killen, J.D., Silverman, S., George, J., Marchini, E., Hamilton, S., y Thoresen, C.E. (1983). Cognitive activity, sleep disturbance, and stage specific differences between recorded and reported sleep. *Psychophysiology*, 20, 243-250.
- Coccagna, G., y Lugaresi, E. (1968). Insomnia in the restless legs syndrome. En H. Gastaut, E. Lugaresi, C.B. Ceroni, G. Coccagna G (Eds.), *The abnormalities of sleep in man* (pp. 139-144), Bologna: Aulo Gaggi Editore.
- Coleman, R.M., Roffwarg, H.P., Kennedy, S.J., Guilleminault, C., Cinque, J., Cohn, M.A., Karacan, I., Kupfer, D.J., Lemmi, H., Miles, L.E., Orr, W.C., Phillips, E.R., Roth, T., Sassin, J.F., Schmidt, H.S., Weitzman, E.D., Dement, W.C. (1982). Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis: a national cooperative study. *Journal of the American Medical Association*, 247, 997-1003.
- Colrain, I.M. (2005). The K-complex: a 7-decade history. *Sleep*, 28, 255-273.
- Coren, S., y Searleman, A. (1985). Birth stress and self-reported sleep difficulty. *Sleep*, 8, 222-226.
- Coren, S. (1988). Prediction of insomnia from arousability predisposition scores: scale development and cross-validation. *Behaviour Research and Therapy*, 26, 415-420.
- Coren, S., y Mah, K.B. (1993). Prediction of physiological arousability: a validation of the Arousal Predisposition Scale. *Behaviour Research and Therapy*, 31, 215-219.
- Coren, S., Ward, L.M., Enns J.T. (2003). *Sensation and perception* (6th Edition), San Francisco: Wiley.

- Costa, P., y McCrae, R.R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PIR) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources Inc.
- Cosway, R., Endler, N.S., Sadler, A.J., y Deary, I.J. (2000). The Coping Inventory for Stressful Situations: factorial structure and associations with personality traits and psychological health. *Journal of Applied Biobehavioral Research*, 5, 121-143.
- Coursey, R.D. (1975). Personality measures and evoked responses in chronic insomniacs. *Journal of Abnormal Psychology*, 84, 239-249.
- Coyle, K., y Watts, F.N. (1991). The factorial structure of sleep dissatisfaction. *Behaviour Research and Therapy*, 29, 513-520.
- Crenshaw, M.C., y Edinger, J.D. (1999). Slow-wave sleep and waking cognitive performance among older adults with and without insomnia complaints. *Physiology and Behavior*, 66, 485-492.
- Crowe, S.F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology*, 54, 585-591.
- Daley, M., Morin, C.M., LeBlanc, M., Grégoire, J.P., Savard, J., y Baillargeon, L. (2009a). Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents. *Sleep Medicine*, 10, 427-438.
- Daley, M., Morin, C.M., LeBlanc, M., Grégoire, J.P., y Savard, J. (2009b). The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*, 32, 55-64.
- Dang-Vu, T.T., Desseilles, M., Petit, D., Mazza, S., Montplaisir, J., y Maquet, P. (2007). Neuroimaging in sleep medicine. *Sleep Medicine*, 8, 349-372.
- Datta, S., Mavanji, V., Ulloor, J., y Patterson, E.H. (2004). Activation of phasic pontine-wave generator prevents rapid eye movement sleep deprivation-induced learning impairment in the rat: a mechanism for sleep-dependent plasticity. *Journal of Neuroscience*, 24, 1416-1427.
- Dauvilliers, Y., Morin, C., Cervera, K., Carlander, B., Touchon, J., Besset, A., y Billiard, M. (2005). Family studies in insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 58, 271-278.
- Davidson, J.R., Aime, A., Ivers, H., y Morin, C.M. (2009). Characteristics of individuals with insomnia who seek treatment in a clinical setting versus those who volunteer for a randomized controlled trial. *Behavioral Sleep Medicine*, 7, 37-52.

- de Lecea, L. (2010). A decade of hypocretins: past, present and future of the neurobiology of arousal. *Acta Physiologica*, 198, 203–208.
- de Lecea, L., Kilduff, T.S., Peyron, C., Gao, X., Foye, P.E., Danielson, P.E., Fukuhara, C., Battenberg, E.L., Gautvik, V.T., Bartlett, F.S., 2nd, Frankel, W.N., van den Pol, A.N., Bloom, F.E., Gautvik, K.M. y Sutcliffe, J.G. (1998). The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Science of USA*, 95, 322–327.
- de Ruiter, C., y Brosschot, J.F. (1994). The emotional Stroop interference effect in anxiety: attentional bias or cognitive avoidance? *Behaviour Research and Therapy*, 32, 315–319.
- de Saint Hilaire, Z., Straub, J., y Pelissolo, A. (2005). Temperament and character in primary insomnia. *European Psychiatry*, 20, 188–192.
- Dement, W., y Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *Journal of Experimental Psychology*, 53, 339–346.
- Devoto, A., Manganelli, S., Lucidi, F., Lombardo, C., Russo, P.M., y Violani, C. (2005). Quality of sleep and P300 amplitude in primary insomnia: a preliminary study. *Sleep*, 28, 859–863.
- Devoto, A., Violani, C., Lucidi, F., y Lombardo, C. (2003). P300 amplitude in subjects with primary insomnia is modulated by their sleep quality. *Journal of Psychosomatic Research*, 54, 3–10.
- Deurveilher, S., y Semba, K. (2005). Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience*, 130, 165–183.
- Doran, S.M., Van Dongen, H.P., y Dinges, D.F. (2001). Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability. *Archives Italiennes de Biologie*, 139, 253–267.
- Dorsey, C.M., y Bootzin, R.R. (1997). Subjective and psychophysiologic insomnia: an examination of sleep tendency and personality. *Biological Psychiatry*, 41, 209–216.
- Downey, R. 3rd, y Bonnet, M.H. (1992). Training subjective insomniacs to accurately perceive sleep onset. *Sleep*, 15, 58–63.
- Drake, C., Richardson, G., Roehrs, T., Scofield, H., y Roth, T. (2004). Vulnerability to stress-related sleep disturbance and hyperarousal. *Sleep*, 27, 285–291.

- Drake, C.L., Jefferson, C., Roehrs, T., y Roth, T. (2006). Stress-related sleep disturbance and polysomnographic response to caffeine. *Sleep Medicine*, 7, 567–572.
- Drake, C.L., Scofield, H., y Roth, T. (2008). Vulnerability to insomnia: the role of familial aggregation. *Sleep Medicine*, 9, 297–302.
- Durmer, J.S., y Dinges, D.F. (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology*, 25, 117–129.
- Edinger, J.D., Stout, A.L., y Hoelscher, T.J. (1988). Cluster analysis of insomniacs' MMPI profiles: relation of subtypes to sleep history and treatment outcome. *Psychosomatic Medicine*, 50, 77–87.
- Edinger, J.D., y Fins, A.I. (1995). The distribution and clinical significance of sleep time misperceptions among insomniacs. *Sleep*, 18, 232–239.
- Edinger, J.D., Fins, A.I., Sullivan, R.J. Jr, Marsh, G.R., Dailey, D.S., Hope, T.V., Young, M., Shaw, E., Carlson, D., y Vasilas, D. (1997a). Sleep in the laboratory and sleep at home: comparisons of older insomniacs and normal sleepers. *Sleep*, 20, 1119–1126.
- Edinger, J.D., Fins, A.I., Sullivan, R.J. Jr, Marsh, G.R., Dailey, D.S., Hope, T.V., Young, M., Shaw, E., Carlson, D., y Vasilas, D. (1997b). Do our methods lead to insomniacs' madness?: daytime testing after laboratory and home-based polysomnographic studies. *Sleep*, 20, 1127–1134.
- Edinger, J.D., Fins, A.I., Glenn, D.M., Sullivan, R.J. Jr, Bastian, L.A., Marsh, G.R., Dailey, D., Hope, T.V., Young, M., Shaw, E., Vasilas, D. (2000). Insomnia and the eye of the beholder: are there clinical markers of objective sleep disturbances among adults with and without insomnia complaints? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 586–593.
- Edinger, J.D., Glenn, D.M., Bastian, L.A., Marsh, G.R., Dailey, D., Hope, T.V., Young, M., Shaw, E., y Meeks, G. (2001). Sleep in the laboratory and sleep at home II: comparisons of middle-aged insomnia sufferers and normal sleepers. *Sleep*, 24, 761–770.
- Edinger, J.D., Glenn, D.M., Bastian, L.A., Marsh, G.R., Dailey, D., Hope, T.V., Young, M., Shaw, E., y Meeks, G. (2003). Daytime testing after laboratory or home-based polysomnography: comparisons of middle-aged insomnia sufferers and normal sleepers. *Journal of Sleep Research*, 12, 43–52.

- Edinger, J.D., y Krystal, A.D. (2003). Subtyping primary insomnia: is sleep state misperception a distinct clinical entity? *Sleep Medicine Reviews*, 7, 203–214.
- Edinger, J.D., Bonnet, M.H., Bootzin, R.R., Doghramji, K., Dorsey, C.M., Espie, C.A., Jamieson, A.O., McCall, W.V., Morin, C.M., Stepanski, E.J., y American Academy of Sleep Medicine Work Group. (2004). Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep*, 27, 1567–1596.
- Edinger, J.D., Means, M.K., Carney, C.E., y Krystal, A.D. (2008). Psychomotor performance deficits and their relation to prior nights' sleep among individuals with primary insomnia. *Sleep*, 31, 599–607.
- Ellis, J., y Cropley, M. (2002). An examination of thought control strategies employed by acute and chronic insomniacs. *Sleep Medicine*, 3, 393–400.
- Engel, A.K., y Singer, W. (2001). Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends in Cognitive Sciences*, 5, 16–25.
- Engel, R.R., y Engel-Sittenfeld, P. (1980). Sleep behavior, personality and use of hypnotics in chronic primary insomnia. *Nervenarzt*, 51, 22–29.
- Espie, C.A., Brooks, D.N., y Lindsay, W.R. (1989). An evaluation of tailored psychological treatment of insomnia. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 20, 143–53.
- Espie, C.A. (2002). Insomnia: conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorder in adults. *Annual Review of Psychology*, 53, 215–243.
- Espie, C.A., Broomfield, N.M., MacMahon, K.M., Macphee, L.M., y Taylor, L.M. (2006). The attention-intention-effort pathway in the development of psychophysiologic insomnia: a theoretical review. *Sleep Medicine Reviews*, 10, 215–245.
- Eysenck, H.J., y Eysenck, M. (1985). *Personality and individual differences: a natural science approach*. New York: Plenum Press.
- Feige, B., Al-Shajlawi, A., Nissen, C., Voderholzer, U., Hornyak, M., Spiegelhalder, K., Kloepfer, C., Perlis, M., y Riemann, D. (2008). Does REM sleep contribute to subjective wake time in primary insomnia? A comparison of polysomnographic and subjective sleep in 100 patients. *Journal of Sleep Research*, 17, 180–190.
- Feige, B., Voderholzer, U., Riemann, D., Hohagen, F., y Berger, M. (1999). Independent sleep EEG slow-wave and spindle band dynamics associated with 4

- weeks of continuous application of short-half-life hypnotics in healthy subjects. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1965-1974.
- Fernández-Mendoza, J., Vela-Bueno, A., Ramos-Platón, M.J., Olavarrieta-Bernardino, S., y De la Cruz-Troca, J.J. (2007). Rasgos de personalidad psicopatológicos y “efecto de la primera noche” en sujetos normales: ¿un modelo para el estudio del insomnio?. *Vigilia-Sueño*, 19, 74.
- Fernández-Mendoza, J., Lozano, B., Seijo, F., Santamarta-Liéban, E., Ramos-Platón, M.J., Vela-Bueno, A., y Fernández-González, F. (2009a). Evidence of subthalamic PGO-like waves during REM sleep in humans: a deep brain polysomnographic study. *Sleep*, 32, 1117-1126.
- Fernández-Mendoza, J., Vela-Bueno, A., Vgontzas, A.N., Olavarrieta-Bernardino, S., Ramos-Platón, M.J., Bixler, E.O., y De la Cruz-Troca, J.J. (2009b). Nighttime sleep and daytime functioning correlates of the insomnia complaint in young adults. *Journal of Adolescence*, 32, 1059-1074.
- Fernández-Mendoza, J., Vela-Bueno, A., Vgontzas, A.N., Ramos-Platón, M.J., Olavarrieta-Bernardino, S., Bixler, E.O., De la Cruz-Troca J.J. (2010a). Cognitive-emotional hyperarousal as a premorbid characteristic of individuals vulnerable to insomnia. *Psychosomatic Medicine*, 72, en prensa.
- Fernández-Mendoza, J., Ilioudi, C., Montes, M.I., Olavarrieta-Bernardino, S., Aguirre-Berrocal, A., de la Cruz-Troca, J.J., y Vela-Bueno, A. (2010b). Circadian preference, nighttime sleep, and daytime functioning in young adulthood. *Sleep and Biological Rhythms*, 8, 52-62.
- Fernández-Mendoza, J., Calhoun, S., Bixler, E.O., Pejovic, S., Karataraki, M., Liao, D., Vela-Bueno, A., Ramos-Platón, M.J., Sauder, K.A., y Vgontzas, A.N. (2010c). Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in neuropsychological performance: a general population study. *Sleep*, 33, en prensa.
- Fichten, C.S., Creti, L., Amsel, R., Bailes, S., y Libman, E. (2005). Time estimation in good and poor sleepers. *Journal of Behavioral Medicine*, 28, 537-553.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., y McHugh, P.R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Ford, D.E., y Kamerow, D.B. (1989). Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention?. *Journal of the American Medical Association*, 262, 1479-1484.

- Fraisse, P. (1984). Perception and estimation of time. *Annual Review of Psychology*, 35, 1-36.
- Frankel, B.L., Coursey, R.D., Buchbinder, R., y Snyder, F. (1976). Recorded and reported sleep in chronic primary insomnia. *Archives of General Psychiatry*, 33, 615-623.
- Frankel, B., Buchbinder, R., Coursey, R., y Snyder, F. (1973). Sleep patterns and psychological test characteristics of chronic primary insomnia. *Sleep Research*, 2, 149.
- Frazier, P.A., Tix, A.P., y Barron, K.E. (2004). Testing moderator and mediator effects in counseling psychology research. *Journal of Counseling Psychology*, 51, 115-134.
- Freedman, R.R. (1986). EEG power spectra in sleep-onset insomnia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 63, 408-413.
- Freedman, R.R., y Sattler, H.L. (1982). Physiological and psychological factors in sleep-onset insomnia. *Journal of Abnormal Psychology*, 91, 380-389.
- Fulda, S., y Schulz, H. (2001). Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 423-445.
- Fuller, P.M., Saper, C.B., y Lu, J. (2007). The pontine REM switch: past and present. *Journal of Physiology*, 584, 735-741.
- Gaillard, J.M. (1978). Chronic primary insomnia: possible physiopathological involvement of slow wave sleep deficiency. *Sleep*, 1, 133-147.
- Gastaut, H. (1968). Les composantes actives de la fonction hypnique (enuresie, somnambulisme, cauchemar etc.); leurs relations avec l'activité mentale, onirique et non onirique, au cours du sommeil. En H. Gastaut, E. Lugaresi, C.B. Ceroni, G. Coccagna (Eds.), *The abnormalities of sleep in man* (pp. 253-274), Bologna: Aulo Gaggi Editore.
- Gaudino, E.A., Geisler, M.W., y Squires, N.K. (1995). Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder?. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 529-535.
- Giedke, H., y Schwärzler, F. (2002). Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Medicine Reviews*, 6, 361-77.
- Gillin, J.C., Duncan, W., Pettigrew, K.D., Frankel, B.L., y Snyder, F. (1979). Successful separation of depressed, normal, and insomniac subjects by EEG sleep data. *Archives of General Psychiatry*, 36, 85-90.

- Gvilia, I., Turner, A., McGinty, D., y Szymusiak, R. (2006). Preoptic area neurons and the homeostatic regulation of rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience*, 26, 3037-3044.
- Göder, R., Scharffetter, F., Aldenhoff, J.B., y Fritzer, G. (2007). Visual declarative memory is associated with non-rapid eye movement sleep and sleep cycles in patients with chronic non-restorative sleep. *Sleep Medicine*, 8, 503-508.
- Godet-Cayré, V., Pelletier-Fleury, N., Le Vaillant, M., Dinét, J., Massuel, M.A., y Léger, D. (2006). Insomnia and absenteeism at work: who pays the cost?. *Sleep*, 29, 179-184.
- Goldstein, T.R., Bridge, J.A., y Brent, D.A. (2008). Sleep disturbance preceding completed suicide in adolescents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76, 84-91.
- Gooley, J.J., Lu, J., Fischer, D., y Saper, C.B. (2003). A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *Journal of Neuroscience*, 23, 7093-7106.
- Greenaway, M.C., Smith, G.E., Tangalos, E.G., Geda, Y.E., y Ivnik, R.J. (2009). Mayo older americans normative studies: factor analysis of an expanded neuropsychological battery. *Clinical Neuropsychology*, 23, 7-20.
- Greve, K.W., Love, J.M., Sherwin, E., Mathias, C.W., Ramzinski, P., y Levy, J. (2002). Wisconsin Card Sorting Test in chronic severe traumatic brain injury: factor structure and performance subgroups. *Brain Injury*, 16, 29-40.
- Gross, J.J., y John, O.P. (2003). Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85, 348-362.
- Gross, J.J. (2007). *Handbook of emotion regulation*. New York: Guilford Press
- Gross, R.T., y Borkovec, T.D. (1982). Effects of a cognitive intrusion manipulation on the sleep-onset latency of good sleepers. *Behavior Therapy*, 13, 117-24
- Guilleminault, C., Eldridge, F.L., y Dement, W.C. (1973). Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science*, 181, 856-858.
- Guilleminault, C., Raynal, D., Weitzman, E.D., y Dement, W.C. (1975). Sleep-related periodic myoclonus in patients complaining of insomnia. *Transactions of the American Neurological Association*, 100, 19-22.
- Hagen, C., Patel, A., y McCall, W.V. (2009). Prevalence of insomnia symptoms in sleep laboratory patients with and without sleep apnea. *Psychiatry Research*, 170, 276-277.

- Haimov, I., Hadad, B.S., y Shurkin, D. (2007). Visual cognitive function: changes associated with chronic insomnia in older adults. *Journal of Gerontological Nursing*, 33, 32-41.
- Haimov, I., Hanuka, E., y Horowitz, Y. (2008). Chronic insomnia and cognitive functioning among older adults. *Behavioral Sleep Medicine*, 6, 32-54.
- Hajak, G. (2001). Study of Insomnia in Europe. Epidemiology of severe insomnia and its consequences in Germany. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251, 49-56.
- Hajak, G., Rodenbeck, A., Staedt, J., Bandelow, B., Huether, G., y Rüther, E. (1995). Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *Journal of Pineal Research*, 19, 116-122.
- Hall, M., Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Kupfer, D.J., y Baum, A. (1996). Stress related intrusive thoughts disrupt sleep onset and continuity. *Sleep Research*, 25, 163.
- Hall, M., Thayer, J.F., Germain, A., Moul, D., Vasko, R., Puhl, M., Miewald, J., y Buysse, D.J. (2007). Psychological stress is associated with heightened physiological arousal during NREM sleep in primary insomnia. *Behavioral Sleep Medicine*, 5, 178-193.
- Harrison, Y., Horne, J.A., y Rothwell, A. (2000). Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults: a model for healthy aging?. *Sleep*, 23, 1067-1073.
- Harvey, A.G. (2000a). Sleep hygiene and sleep-onset insomnia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 188, 53-55.
- Harvey, A.G. (2000b). Pre-sleep cognitive activity in insomnia: a comparison of sleep-onset insomniacs and good sleepers. *British Journal of Clinical Psychology*, 39, 275-86
- Harvey, A.G. (2001). Insomnia: symptom or diagnosis?. *Clinical Psychology Reviews*, 21, 1037-1059.
- Harvey, A.G. (2002). A cognitive model of insomnia. *Behaviour Research and Therapy*, 40, 869-893.
- Harvey, A.G., y Farrell, C. (2003). The efficacy of a Pennebaker-like writing intervention for poor sleepers. *Behavioral Sleep Medicine*, 1, 115-124.
- Harvey, A.G., y Greenall, E. (2003). Catastrophic worry in primary insomnia. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 34, 11-23.

- Harvey, A., Watkins, E., Mansell, W., y Shafran, R. (2004). *Cognitive behavioural processes across psychological disorders*. Oxford: Oxford University Press.
- Harvey, A.G., Sharpley, A.L., Ree, M.J., Stinson, K., y Clark, D.M. (2007). An open trial of cognitive therapy for chronic insomnia. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 2491-2501.
- Harvey, K.J., y Espie, C.A. (2004). Development and preliminary validation of the Glasgow Content of Thoughts Inventory (GCTI): a new measure for the assessment of pre-sleep cognitive activity. *British Journal of Clinical Psychology*, 43, 409-420.
- Hattar, S., Liao, H.W., Takao, M., Berson, D.M., y Yau, K.W. (2002). Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, 295, 1065-1070.
- Hauri, P.J. (1983). A cluster analysis of insomnia. *Sleep*, 6, 326-338.
- Hauri, P.J. (1997). Cognitive deficits in insomnia patients. *Acta Neurologica Belgica*, 97, 113-117.
- Hauri, P.J., y Fisher, J. (1986). Persistent psychophysiologic (learned) insomnia. *Sleep*, 9, 38-53.
- Hauri, P.J., y Olmstead, E.M. (1989). Reverse first night effect in insomnia. *Sleep*, 12, 97-105.
- Hauri, P.J., y Wisbey, J. (1992). Wrist actigraphy in insomnia. *Sleep*, 15, 293-301.
- Haynes, S.N., Fitzgerald, S.G., Shute, G., y O'Meara, M. (1985). Responses of psychophysiologic and subjective insomniacs to auditory stimuli during sleep: a replication and extension. *Journal of Abnormal Psychology*, 94, 338-345.
- Haynes, S.N., Follingstad, D.R., y McGowan, W.T. (1974). Insomnia: sleep patterns and anxiety level. *Journal of Psychosomatic Research*, 18, 69-74.
- Haynes, S. N., y O'Brien, W. O. (1990). The functional analysis in behavior therapy. *Clinical Psychology Reviews*, 10, 649-668.
- Hays, J., Ockene, J.K., Brunner, R.L., Kotchen, J.M., Manson, J.E., Patterson, R.E., Aragaki, A.K., Shumaker, S.A., Brzyski, R.G., LaCroix, A.Z., Granek, I.A., Valanis, B.G. y Women's Health Initiative Investigators. (2003). Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *New England Journal of Medicine*, 348, 1839-1854.
- Healey, E.S., Kales, A., Monroe, L.J., Bixler, E.O., Chamberlin, K., y Soldatos, C.R. (1981). Onset of insomnia: role of life-stress events. *Psychosomatic Medicine*, 43, 439-451.

- Heath, A.C., Kendler, K.S., Eaves, L.J., y Martin, N.G. (1990). Evidence for genetic influences on sleep disturbance and sleep pattern in twins. *Sleep*, 13, 318-335.
- Herrmann, C.S., y Knight, R.T. (2001). Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25, 465-476.
- Hicks, R.A., y Pellegrini, R.J. (1978). Locus of control in short and long sleepers. *Perceptual and Motor Skills*, 47, 1337-1338.
- Hobson, J.A., y Pace-Shott, E.F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 679-693.
- Hoddes, E., Carskadon, M., Phillips, R., Zarcone, V., y Dement, W. (1972). Total sleep time in insomniacs. *Sleep Research*, 1, 152.
- Hofmann, S.G., y Asmundson, G.J. (2008). Acceptance and mindfulness-based therapy: new wave or old hat?. *Clinical Psychology Reviews*, 28, 1-16.
- Hong, R.Y. (2007). Worry and rumination: differential associations with anxious and depressive symptoms and coping behavior. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 277-290.
- Hoyer, J., Becker, E.S., y Margraf, J. (2002). Generalized anxiety disorder and clinical worry episodes in young women. *Psychological Medicine*, 32, 1227-1237.
- Hudson, J.I., Pope, H.G., Sullivan, L.E., Waternaux, C.M., Keck, P.E., y Broughton, R.J. (1992). Good sleep, bad sleep: a meta-analysis of polysomnographic measures in insomnia, depression, and narcolepsy. *Biological Psychiatry*, 32, 958-975.
- Hull, J., y Harsh, J. (2001). P300 and sleep-related positive waveforms (P220, P450, and P900) have different determinants. *Journal of Sleep Research*, 10, 9-18.
- Ingram, R.E. y Price, J.M. (2000). *Vulnerability to Psychopathology: risk across the Lifespan*. New York: The Guilford Press.
- Ireland, J.L., Boustead, R., y Ireland, C.A. (2005). Coping style and psychological health among adolescent prisoners: a study of young and juvenile offenders. *Journal of Adolescence*, 28, 411-423.
- Irwin, M., Clark, C., Kennedy, B., Gillin, C.J., y Ziegler, M. (2003). Nocturnal catecholamines and immune function in insomniacs, depressed patients, and control subjects. *Brain, Behavior and Immunity*, 17, 365-372.
- Izquierdo-Vicario, Y., Ramos-Platón, M.J., Conesa-Peraleja, D., Lozano-Parra, A.B., y Espinar-Sierra, J. (1997). Epworth Sleepiness Scale in a sample of the Spanish population. *Sleep*, 20, 676-677.

- Janson, C., Lindberg, E., Gislason, T., Elmasry, A., y Broman, G. (2001). Insomnia in men-a 10-year prospective population based study. *Sleep*, 24, 425-430.
- Jansson, M., y Linton, S.J. (2006). The development of insomnia within the first year: a focus on worry. *British Journal of Health Psychology*, 11, 501-511.
- Jean-Louis, G., Magai, C., Consedine, N.S., Pierre-Louis, J., Zizi, F., Casimir, G.J., y Belzie, L. (2007). Insomnia symptoms and repressive coping in a sample of older Black and White women. *BMC Womens Health*, 7, 1.
- Johns, M.W., Gay, T.J., Masterton, J.P., y Bruce, D.W. (1971). Relationship between sleep habits, adrenocortical activity and personality. *Psychosomatic Medicine*, 33, 499-508.
- Johnson, E.O., Roth, T., Schultz, L., y Breslau, N. (2006a). Epidemiology of DSM-IV insomnia in adolescence: lifetime prevalence, chronicity, and an emergent gender difference. *Pediatrics*, 117, 247-56.
- Johnson, E.O., Roth, T., y Breslau, N. (2006b). The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 700-708.
- Johnson, L., Lubin, A., Naitoh, P., Nute, C., y Austin, M. (1968). Spectral analysis of the EEG of dominant and non-dominant alpha subjects during waking and sleeping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 26, 361-370.
- Joliot, M., Ribary, U., y Llinás, R. (1994). Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with cognitive temporal binding. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 91, 11748-11751.
- Jones, B.E. (2005). Basic mechanisms of sleep-wake state. En M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine, 4th Edition*, (pp. 136-153), Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Jones, B.T., Macphee, L.M., Jones, B.C., Broomfield, N.M., y Espie, C.A. (2005). Sleep-related attentional bias in good, moderate, and poor (primary insomnia) sleepers. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 249-258.
- Jones, K., y Harrison, Y. (2001). Frontal lobe function, sleep loss and fragmented sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 463-475.
- Jouvet, M., Michel, F., y Courjon, J. (1959). On a stage of rapid cerebral electrical activity in the course of physiological sleep. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*, 153, 1024-1028.

- Jurysta, F., Lanquart, J.P., Sputaels, V., Dumont, M., Migeotte, P.F., Leistedt, S., Linkowski, P., y van de Borne, P. (2009). The impact of chronic primary insomnia on the heart rate-EEG variability link. *Clinical Neurophysiology*, 120, 1054-1060.
- Kales, A., Caldwell, A.B., Preston, T.A., Healey, S., y Kales, J.D. (1976). Personality patterns in insomnia: theoretical implications. *Archives of General Psychiatry*, 33, 1128-1134.
- Kales, A., Bixler, E.O., Soldatos, C.R., Vela-Bueno, A., Caldwell, A.B., y Cadieux, R.J. (1982). Biopsychobehavioral correlates of insomnia, part 1: Role of sleep apnea and nocturnal myoclonus. *Psychosomatics*, 23, 589-600.
- Kales, A., Caldwell, A.B., Soldatos, C.R., Bixler, E.O., y Kales, J.D. (1983). Biopsychobehavioral correlates of insomnia. II. Pattern specificity and consistency with the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *Psychosomatic Medicine*, 45, 341-356.
- Kales, A., Bixler, E.O., Vela-Bueno, A., Cadieux, R.J., Soldatos, C.R., y Kales, J.D. (1984). Biopsychobehavioral correlates of insomnia, III: Polygraphic findings of sleep difficulty and their relationship to psychopathology. *International Journal of Neuroscience*, 23, 43-55.
- Kales, J.D., Kales, A., Bixler, E.O., Soldatos, C.R., Cadieux, R.J., Kashurba, G.J., y Vela-Bueno, A. (1984). Biopsychobehavioral correlates of insomnia, V: Clinical characteristics and behavioral correlates. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1371-1376.
- Kales, A., y Kales, J.D. (1984). *Evaluation and treatment of insomnia*. New York: Oxford University Press.
- Kallestad, H., Hansen, B., Langsrud, K., Hjemdal, O., y Stiles, T.C. (2009). Psychometric Properties and the Predictive Validity of the Insomnia Daytime Worry Scale: A Pilot Study. *Cognitive Behaviour Therapy*, 2, 1.
- Kalogjera-Sackellares, D., y Cartwright, R.D. (1997). Comparison of MMPI profiles in medically and psychologically based insomnias. *Psychiatry Research*, 70, 49-56.
- Kane, M.J., y Engle, R.W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin and Review*, 9, 637-671.
- Karacan, I., Williams, R.L., Salis, P.J., y Hirsch, C.J. (1971). New approaches to the evaluation and treatment of insomnia (preliminary results). *Psychosomatics*, 12, 81-88.

- Katz, D.A., y McHorney, C.A. (1998). Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Archives of Internal Medicine*, 158, 1099-1107.
- Kish, L. (1965). *Survey sampling*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Kleitman, N. (1987). *Sleep and Wakefulness*. Chicago: University of Chicago Press.
- Klink, M.E., Quan, S.F., Kaltenborn, W.T., y Lebowitz, M.D. (1992). Risk factors associated with complaints of insomnia in a general adult population. Influence of previous complaints of insomnia. *Archives of Internal Medicine*, 152, 1634-1637.
- Kloss, J.D. (2003). Daytime sequelae of insomnia. En M.P. Szuba, J.D. Kloss, D.F. Dinges (Eds.), *Insomnia: Principles and Management* (pp. 23-42), Cambridge: Cambridge University Press.
- Konishi, S., Kawazu, M., Uchida, I., Kikyo, H., Asakura, I., y Miyashita, Y. (1999). Contribution of working memory to transient activation in human inferior prefrontal cortex during performance of the Wisconsin Card Sorting Test. *Cerebral Cortex*, 9, 745-753.
- Kortte, K.B., Horner, M.D., y Windham, W.K. (2002). The trail Making Test, part B: cognitive flexibility or ability to maintain set?. *Applied Neuropsychology*, 9, 106-109.
- Krakow, B., Melendrez, D., Ferreira, E., Clark, J., Warner, T.D., Sisley, B., y Sklar, D. (2001a). Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing. *Chest*, 120, 1923-1929.
- Krakow, B., Melendrez, D., Pedersen, B., Johnston, L., Hollifield, M., Germain, A., Koss, M., Warner, T.D., y Schrader, R. (2001b). Complex insomnia: insomnia and sleep-disordered breathing in a consecutive series of crime victims with nightmares and PTSD. *Biological Psychiatry*, 49, 948-953.
- Krauchi, K., y Wirz-Justice, A. (1994). Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature unmasking conditions in men. *American Journal of Physiology*, 267, 819-829.
- Kravitz, H.M., Ganz, P.A., Bromberger, J., Powell, L.H., Sutton-Tyrrell, K., y Meyer, P.M. (2003). Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause*, 10, 19-28.
- Kroeger, D., y de Lecea, L. (2009). The hypocretins and their role in narcolepsy. *Central Nervous System and Neurological Disorders Drug Targets*, 8, 271-280.
- Krueger, R.F. y Tackett, J.L. (2006). *Personality and Psychopathology*. New York: The Guilford Press.

- Krystal, A.D., Edinger, J.D., Wohlgemuth, W.K., y Marsh, G.R. (2002). NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep*, 25, 630-640.
- Kuh, D.L., Wadsworth, M., y Hardy, R. (1997). Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 104, 923-933.
- Kuisk, L.A., Bertelson, A.D., y Walsh, J.K. (1989). Presleep cognitive hyperarousal and affect as factors in objective and subjective insomnia. *Perceptual and Motor Skills*, 69, 1219-1225.
- Kupfermann, M., Lubeck, D.P., Mazonson, P.D., Patrick, D.L., Stewart, A.L., Buesching, D.P., y Fifer, S.K. (1995). Sleep problems and their correlates in a working population. *Journal of General Internal Medicine*, 10, 25-32.
- Kuru, M., Ueta, Y., Serino, R., Nakazato, M., Yamamoto, Y., Shibuya, I. y Yamashita, H. (2000). Centrally administered orexin/hypocretin activates HPA axis in rats. *Neuroreport*, 11, 1977-1980.
- Lamarche, C.H., y Ogilvie, R.D. (1997). Electrophysiological changes during the sleep onset period of psychophysiological insomniacs, psychiatric insomniacs, and normal sleepers. *Sleep*, 20, 724-733.
- Lauderdale, D.S., Knutson, K.L., Yan, L.L., Rathouz, P.J., Hulley, S.B., Sidney, S., y Liu, K. (2006). Objectively measured sleep characteristics among early-middle-aged adults: the CARDIA study. *American Journal of Epidemiology*, 164, 5-16.
- Lavie, P. (1986). Ultrashort sleep-waking schedule III: "gates" and "forbidden zones" for sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 63, 414-425.
- Lazarus, R.S. (1993). From psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks. *Annual Review of Psychology*, 44, 1-21.
- Le Bon, O., Staner, L., Hoffmann, G., Dramaix, M., San Sebastian, I., Murphy, J.R., Kentos, M., Pelc, I., y Linkowski, P. (2001). The first-night effect may last more than one night. *Journal of Psychiatry Research*, 35, 165-172.
- LeBlanc, M., Beaulieu-Bonneau, S., Mérette, C., Savard, J., Ivers, H., y Morin, C.M. (2007). Psychological and health-related quality of life factors associated with insomnia in a population-based sample. *Journal of Psychosomatic Research*, 63, 157-166.

- LeBlanc, M., Mérette, C., Savard, J., Ivers, H., Baillargeon, L., y Morin, C.M. (2009). Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep*, 32, 1027-1037.
- LeDoux, J.E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-184.
- Lee, M.G., Manns, I.D., Alonso, A., y Jones, B.E. (2004). Sleep-wake related discharge properties of basal forebrain neurons recorded with micropipettes in head-fixed rats. *Journal of Neurophysiology*, 92, 1182-1198.
- Lee, M. G., Hassani, O. K. y Jones, B. E. (2005). Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience*, 25, 6716-6720.
- Lee, B.K., Glass, T.A., McAtee, M.J., Wand, G.S., Bandeen-Roche, K., Bolla, K.I., y Schwartz, B.S. (2007). Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study. *Archives of General Psychiatry*, 64, 810-818.
- Léger, D., Guilleminault, C., Bader, G., Lévy, E., y Paillard, M. (2002). Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*, 25, 625-629.
- Léger, D., Levy, E., y Paillard, M. (1999). The direct costs of insomnia in France. *Sleep*, 22, 394-401.
- Léger, D., Massuel, M.A., y Metlaine, A. (2006). SISYPHE Study Group. Professional correlates of insomnia. *Sleep*, 29, 171-178.
- Leprout, R., Copinschi, G., Buxton, O., y Van Cauter, E. (1997). Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep*, 20, 865-870.
- Levin, D., Bertelson, A.D., y Lacks, P. (1984). MMPI differences among mild and severe insomniacs and good sleepers. *Journal of Personality Assessment*, 48, 126-129.
- Lewis, S.A. (1969). Subjective estimates of sleep: an EEG evaluation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 27, 333.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W., Hannay, H.J., y Fischer, J.S. (2004). *Neuropsychological Assessment (4th edition)*. New York: Oxford University Press.
- Lichstein, K.L., y Rosenthal, T.L. (1980). Insomniacs' perceptions of cognitive versus somatic determinants of sleep disturbance. *Journal of Abnormal Psychology*, 89, 105-107.
- Lichstein, K.L., Fanning, J. (1990). Cognitive anxiety in insomnia: an analogue test. *Stress Medicine*, 6, 47-51.

- Lichstein, K.L., Johnson, R.S., Sen Gupta, S., O'Laughlin, D.L., y Dykstra, T.A. (1992). Are insomniacs sleepy during the day? A pupillometric assessment. *Behaviour Research and Therapy*, 30, 283-292
- Lichstein, K.L., y Johnson, R.S. (1994). Pupillometric discrimination of insomniacs. *Behaviour Research and Therapy*, 32, 123-129.
- Lichstein, K.L., Wilson, N.M., Noe, S.L., Aguillard, R.N., y Bellur, S.N. (1994). Daytime sleepiness in insomnia: behavioral, biological and subjective indices. *Sleep*, 17, 693-702.
- Lichstein, K.L. (2006). Secondary insomnia: a myth dismissed. *Sleep Medicine Reviews*, 10, 3-5.
- Lim, A.S., Lozano, A.M., Moro, E., Hamani, C., Hutchison, W.D., Dostrovsky, J.O., Lang, A.E., Wennberg, R.A., y Murray, B.J. (2007). Characterization of REM-sleep associated ponto-geniculo-occipital waves in the human pons. *Sleep*, 30, 823-827.
- Lin, J.S. (2000). Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep Medicine Reviews*, 4, 471-503.
- Littner, M., Hirshkowitz, M., Kramer, M., Kapen, S., Anderson, W.M., Bailey, D., Berry, R.B., Davila, D., Johnson, S., Kushida, C., Loubé, D.I., Wise, M., Woodson, B.T., y American Academy of Sleep Medicine Standards of Practice Committee. (2003). Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. *Sleep*, 26, 754-760.
- Llinás, R., y Ribary, U. (1993). Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 90, 2078-2081.
- Loomis, A.L., Harvey, E.N., y Hobart, G. (1936). Electrical potentials of the human brain. *Journal of Experimental Psychology*, 19, 249-279.
- Loomis, A.L., Harvey, E.N., y Hobart, G. (1937). Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology*, 21, 127-144.
- Lu, J., Greco, M.A., Shiromani, P., y Saper, C.B. (2000). Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *Journal of Neuroscience*, 20, 3830-3842.
- Lu, J., Sherman, D., Devor, M., y Saper, C.B. (2006). A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 441, 589-594.

- Lugaresi, E., Cirignotta, F., Zucconi, M., Mondini S., y Coccagna, P.L. (1983). Good and poor sleepers: an epidemiological survey of the San Marino population. En C. Guilleminault, E. Lugaresi (Eds.), *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology, and Long-Term Evolution* (pp. 1-12), New York: Raven Press.
- Lugaresi, E. y Provini, F. (2001). Agrypnia excitata: clinical features and pathophysiological implications. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 313-322.
- Lundh, L.G., Broman, J.E., Hetta, J., y Saboonchi, F. (1994). Perfectionism and insomnia. *Scandinavian Journal of Behaviour Therapy*, 23, 3-18.
- Lundh, L.G., Broman, J.E., y Hetta, J. (1995). Personality traits in patients with persistent insomnia. *Personality and Individual Differences*, 18, 393-403.
- Lundh, L.G., Fröding, A., Gyllenhammar, L., Broman, J.E., y Hetta, J. (1997). Cognitive bias and memory performance in patients with persistent insomnia. *Scandinavian Journal of Behaviour Therapy*, 26, 27-35.
- Lupien, S.J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T., y Tu, M.T. (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 225-242.
- Luppi, P.H., Gervasoni, D., Verret, L., Goutagny, R., Peyron, C., Salvert, D., Leger, L., y Fort, P. (2006). Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *Journal of Physiology, Paris*, 100, 271-283.
- Lushington, K., Dawson, D., y Lack, L. (2000). Core body temperature is elevated during constant wakefulness in elderly poor sleepers. *Sleep*, 23, 1-7.
- Lushington, K., Dawson, D., Kennaway, D.J., y Lack, L. (1999). The relationship between 6-sulphatoxymelatonin and polysomnographic sleep in good sleeping controls and wake maintenance insomniacs, aged 55-80 years. *Journal of Sleep Research*, 8, 57-64.
- MacMahon, K.A.M., Broomfield, N.M., Marchetti, L.M., y Espie, C.A. (2006). Attention bias for sleep related stimuli in primary insomnia and delayed sleep phase syndrome using dot probe task. *Sleep*, 29, 1420-1427.
- Magán, I., Sanz, J., y García-Vera M.P. (2008). Psychometric Properties of a Spanish Version of the Beck Anxiety Inventory (BAI) in General Population. *The Spanish Journal of Psychology*, 11, 626-640.
- Magoun, HW. (1951). An ascending reticular activating system in the brain stem. *Harvey Lectures*, 47, 53-71.

- Mallon, L., Broman, J.E., y Hetta, J. (2002). Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *Journal of Internal Medicine*, 251, 207-216.
- Maquet, P., Laureys, S., y Peigneux, P. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature Neuroscience*, 3, 831-836.
- Maquet, P., Smith, C., y Stickgold, R. (2003). *Sleep and brain plasticity*. Oxford: Oxford University Press.
- Marchetti, L.M., Biello, S.M., Broomfield, N.M., Macmahon, K.M., y Espie, C.A. (2006). Who is preoccupied with sleep? A comparison of attention bias in people with psychophysiological insomnia, delayed sleep phase syndrome and good sleepers using the induced change blindness paradigm. *Journal of Sleep Research*, 15, 212-221.
- Marchini, E.J., Coates, T.J., Magistad, J.G., y Waldum, S.J. (1983). What do insomniacs do, think, and feel during the day? A preliminary study. *Sleep*, 6, 147-155.
- Matthews, K.A., Wing, R.R., Kuller, L.H., Meilahn, E.N., Kelsey, S.F., Costello, E.J., y Caggiula, A.W. (1990). Influences of natural menopause on psychological characteristics and symptoms of middle-aged healthy women. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58, 345-351
- McCall, W.V. (2001). A psychiatric perspective on insomnia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 27-32.
- McCarren, M., Goldberg, J., Ramakrishnan, V., y Fabsitz, R. (1994). Insomnia in Vietnam era veteran twins: influence of genes and combat experience. *Sleep*, 17, 456-461.
- McCrae, C.S., y Lichstein, K.L. (2001). Secondary insomnia: diagnostic challenges and intervention opportunities. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 47-61.
- McEwen, B.S. y Stellar, E. (1993). Stress and the individual: mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, 153, 2093-2101.
- McGinty, D. y Szimusiak, R. (2005). Sleep-promoting mechanisms in mammals. En M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (Eds), *Principles and practice of sleep medicine, 4th Edition* (pp. 169-184). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- McLaughlin, K.A., Borkovec, T.D., y Sibrava, N.J. (2007). The effects of worry and rumination on affect states and cognitive activity. *Behaviour Therapy*, 38, 23-38.

- Means, M.K., Edinger, J.D., Glenn, D.M., y Fins, A.I. (2003). Accuracy of sleep perceptions among insomnia sufferers and normal sleepers. *Sleep Medicine*, 4, 285-296.
- Mellinger, G.D., Balter, M.B., y Uhlenhuth, E.H. (1985). Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Archives of General Psychiatry*, 42, 225-232.
- Mendelson, W.B., Garnett, D., Gillin, J.C., y Weingartner, H. (1984a). The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning. *Psychiatry Research*, 12, 235-250.
- Mendelson, W.B., Garnett, D., y Linnoila, M. (1984b). Do insomniacs have impaired daytime functioning?. *Biological Psychiatry*, 19, 1261-1264.
- Mendelson, W.B., James, S.P., Garnett, D., Sack, D.A., y Rosenthal, N.E. (1986). A psychophysiological study of insomnia. *Psychiatry Research*, 19, 267-284.
- Mendelson, W.B. (1995). Long-term follow-up of chronic insomnia. *Sleep*, 18, 698-701.
- Mercado, F., Carretié, L., Hinojosa, J.A., y Peñacoba, C. (2009). Two successive phases in the threat-related attentional response of anxious subjects: neural correlates. *Depression and Anxiety*, 26, 1141-1150.
- Mercer, J.D., Bootzin, R.R., y Lack, L.C. (2002). Insomniacs' perception of wake instead of sleep. *Sleep*, 25, 564-571.
- Merica, H., Blois, R., y Gaillard, J.M. (1998). Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *European Journal of Neuroscience*, 10, 1826-1834.
- Merica, H., y Fortune, R.D. (1997). A neuronal transition probability model for the evolution of power in the sigma and delta frequency bands of sleep EEG. *Physiology and Behavior*, 62, 585-589.
- Merica, H., y Gaillard, J.M. (1992). The EEG of the sleep onset period in insomnia: a discriminant analysis. *Physiology and Behavior*, 52, 199-204.
- Mignot, E. (2005). Narcolepsy: pharmacology, pathophysiology, and genetics. En M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (Eds), *Principles and practice of sleep medicine*, 4th Edition (pp. 761-779). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Mirsky, A.F., Anthony, B.J., Duncan, C.C., Ahearn, M.B., y Kellam, S.G. (1991). Analysis of the elements of attention: a neuropsychological approach. *Neuropsychology Reviews*, 2, 109-145.
- Moldofsky, H., Lue, F.A., Davidson, J.R., y Gorczynski, R. (1989). Effects of sleep deprivation on human immune functions. *FASEB Journal*, 3, 1927-1977

- Monk, T.H., Buysse, D.J., Welsh, D.K., Kennedy, K.S., y Rose, L.R. (2001). A sleep diary and questionnaire study of naturally short sleepers. *Journal of Sleep Research*, 10, 173-179.
- Monroe, L.J. (1967). Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *Journal of Abnormal Psychology*, 72, 255-264.
- Moreno-Jiménez, B., Rodríguez-Muñoz, A., Sanz-Vergel, A.I., y Rodríguez-Carbajal, R. (2008). The effect of workplace bullying on insomnia: the role of psychological detachment and rumination. *Psicothema*, 20, 760-765.
- Morgan, K. (2003). Single-factor theories of insomnia -handle with care. *Age and Ageing*, 32, 123-124.
- Morgan, K., y Clarke, D. (1997). Risk factors for late-life insomnia in a representative general practice sample. *British Journal of General Practice*, 47, 166-169.
- Morgan, S.F., y Wheelock, J. (1992). Digit Symbol and Symbol Digit Modalities Tests: Are they directly interchangeable?. *Neuropsychology*, 6, 327-330.
- Morin, C.M. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: Guilford Press.
- Morin, C.M., Stone, J., Trinkle, D., Mercer, J., y Remsberg, S. (1993). Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep among older adults with and without insomnia complaints. *Psychology and Aging*, 8, 463-467.
- Morin, C.M., Hauri, P.J., Espie, C.A., Spielman, A.J., Buysse, D.J., y Bootzin, R.R. (1999). Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*, 22, 1134-1156.
- Morin, C.M., Blais, F., y Savard, J. (2002). Are changes in beliefs and attitudes about sleep related to sleep improvements in the treatment of insomnia?. *Behaviour Research and Therapy*, 40, 741-752.
- Morin, C.M., Rodrigue, S., y Ivers, H. (2003). Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. *Psychosomatic Medicine*, 65, 259-267.
- Morin, C.M., y Espie, C.A. (2003). *Insomnia: a clinical guide to assessment and treatment*. New York: Springer.
- Morin, C.M., Bootzin, R.R., Buysse, D.J., Edinger, J.D., Espie, C.A., y Lichstein, K.L. (2006). Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep*, 29, 1398-1414.
- Morlock, R., Tan, M., y Mitchell, D. (2006). Prevalence and correlates of nonrestorative sleep in those 65 years and older. *Sleep Medicine*, 6, 123.

- Moruzzi, G. y Magoun, H.W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1, 455-473.
- Murata, C., Yatsuya, H., Tamakoshi, K., Otsuka, R., Wada, K., y Toyoshima, H. (2007). Psychological factors and insomnia among male civil servants in Japan. *Sleep Medicine*, 8, 209-214.
- Murtagh, D.R., y Greenwood, K.M. (1995). Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63, 79-89.
- Nakata, A., Haratani, T., Takahashi, M., Kawakami, N., Arito, H., Kobayashi, F., y Araki, S. (2004). Job stress, social support, and prevalence of insomnia in a population of Japanese daytime workers. *Social Science and Medicine*, 59, 1719-1730.
- National Institutes of Health. (2005). National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep*, 28, 1049-1057.
- Nelson, J., y Harvey, A.G. (2003). An exploration of pre-sleep cognitive activity in insomnia: imagery and verbal thought. *British Journal of Clinical Psychology*, 42, 271-288.
- Nelson, J., y Harvey, A.G. (2003). Pre-sleep imagery under the microscope: a comparison of patients with insomnia and good sleepers. *Behaviour Research and Therapy*, 41, 273-284.
- Nicassio, P.M., Mendlowitz, D.R., Fussell, J.J., y Petras, L. (1985). The phenomenology of the pre-sleep state: the development of the pre-sleep arousal scale. *Behaviour Research and Therapy*, 23, 263-271.
- Nichols, D.S. (2001). *Essentials of MMPI-2 assessment*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Niemcewicz, S., Szelenberger, W., Skalski, M., Androsiuk, W., Piotrowski, T., Myszkowski, D.M., y Moskwa, M. (2001). Psychophysiological correlates of primary insomnia. *Psychiatry Poland*, 35, 583-591.
- Nissen, C., Kloepper, C., Nofzinger, E.A., Feige, B., Voderholzer, U., y Riemann, D. (2006). Impaired sleep-related memory consolidation in primary insomnia--a pilot study. *Sleep*, 29, 1068-1073.

- Nofzinger, E.A., Buysse, D.J., Germain, A., Price, J.C., Miewald, J.M., y Kupfer, D.J. (2004). Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *American Journal of Psychiatry*, 161, 2126-2129.
- Nofzinger, E.A., Nissen, C., Germain, A., Moul, D., Hall, M., Price, J.C., Miewald, J.M., y Buysse, D.J. (2006). Regional cerebral metabolic correlates of WASO during NREM sleep in insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2, 316-322.
- Nolen-Hoeksema, S. (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 504-511.
- Novak, M., Mucsi, I., Shapiro, C.M., Rethelyi, J., y Kopp, M.S. (2004). Increased utilization of health services by insomniacs--an epidemiological perspective. *Journal of Psychosomatic Research*, 56, 527-536.
- Numminen, J., Mäkelä, J.P., y Hari, R. (1996). Distributions and sources of magnetoencephalo-graphic K-complexes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 99, 544-555.
- Oei, N.Y., Everaerd, W.T., Elzinga, B.M., van Well, S., y Bermond, B. (2006). Psychosocial stress impairs working memory at high loads: an association with cortisol levels and memory retrieval. *Stress*, 9, 133-141.
- Ohayon, M.M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*, 6, 97-111.
- Ohayon, M.M. (2005). Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Archives of Internal Medicine*, 165, 35-41.
- Ohayon, M.M., Caulet, M., y Guilleminault, C. (1997). How a general population perceives its sleep and how this relates to the complaint of insomnia. *Sleep*, 20, 715-723.
- Ohayon, M.M., y Hong, S.C. (2002). Prevalence of insomnia and associated factors in South Korea. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 593-600.
- Ohayon, M.M., y Partinen, M. (2002). Insomnia and global sleep dissatisfaction in Finland. *Journal of Sleep Research*, 11, 339-346.
- Ohayon, M.M., y Roth, T. (2001). What are the contributing factors for insomnia in the general population?. *Journal of Psychosomatic Research*, 51, 745-755.
- Ohayon, M.M., y Roth, T. (2003). Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 37, 9-15.

- Omvik, S., Pallesen, S., Bjorvatn, B., Thayer, J., y Nordhus, I.H. (2007). Night-time thoughts in high and low worriers: reaction to caffeine-induced sleeplessness. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 715-727.
- Ong, J.C., Huang, J.S., Kuo, T.F., y Manber, R. (2007). Characteristics of insomniacs with self-reported morning and evening chronotypes. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3, 289-294.
- Orff, H.J., Drummond, S.P., Nowakowski, S., y Perlis, M.L. (2007). Discrepancy between subjective symptomatology and objective neuropsychological performance in insomnia. *Sleep*, 30, 1205-1211.
- Ozminkowski, R.J., Wang, S., y Walsh, J.K. (2007). The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. *Sleep*, 30, 263-273.
- Pailhous, E., Benoit, O., Goldenberg, F., Bouard, G., y Payant, C. (1988) Psychological profile and sleep organization in young subjects with poor quality of sleep. *Psychiatry Research*, 26, 327-336.
- Pañeda, C., Winsky-Sommerer, R., Boutrel, B. y de Lecea, L. (2005). The corticotropin-releasing factor-hypocretin connection: implications in stress response and addiction. *Drug News and Perspectives*, 18, 250-255.
- Parrino, L., Milioli, G., De Paolis, F., Grassi, A., y Terzano, M.G. (2009). Paradoxical insomnia: the role of CAP and arousals in sleep misperception. *Sleep Medicine*, 10, 1139-1145.
- Pedrosi, B., Roehrs, T.A., Rosenthal, L., Fortier, J., y Roth, T. (1995). Daytime function and benzodiazepine effects in insomniacs compared to normals. *Sleep Research*, 24, 36.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., y Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep?. *Neuron*, 44, 535-545.
- Perlis, M.L., Giles, D.E., Mendelson, W.B., Bootzin, R.R., y Wyatt, J.K. (1997). Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *Journal of Sleep Research*, 6, 179-188.
- Perlis, M.L., Smith, M.T., Andrews, P.J., Orff, H., y Giles, D.E. (2001a). Beta/Gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls. *Sleep*, 24, 110-117.

- Perlis, M.L., Merica, H., Smith, M.T., y Giles, D.E. (2001b). Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 363-374.
- Perlis, M.L., Smith, M.T., y Pigeon, W.R. (2005). Etiology and pathophysiology of insomnia. En M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine, 4th Edition* (pp. 714-725), Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Petre-Quadens, O., y De Lee, C. (1974). Eye movement frequencies and related paradoxical sleep cycles: developmental changes. *Chronobiologia*, 1, 348-355.
- Peyron, C., Tighe, D.K., van den Pol, A.N., de Lecea, L., Heller, H.C., Sutcliffe, J.G. y Kilduff, T.S. (1998). Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *Journal of Neuroscience*, 18, 9996-10015.
- Phelps, E.A. y LeDoux, J.E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, 48, 175-187.
- Phillips, B. y Mannino, D.M. (2007). Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease?. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3, 489-494.
- Piccione, P., Tallarigo, R., Zorick, F., Wittig, R., y Roth, T. (1981). Personality differences between insomniac and non-insomniac psychiatry outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 42, 261-263.
- Picton, T.W., Lins, O.G., y Scherg, M. (1995). The recording and analysis of event-related potentials. *Handbook of neurophysiology*, vol. 10 (pp. 3-73).
- Pigeon, W.R., y Perlis, M.L. (2006). Sleep homeostasis in primary insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 10, 247-254.
- Pineda, D.A., Merchán, V., Rosselli, M., y Ardila, A. (2000). Factorial structure of the executive functions in young university students. *Revista de Neurología*, 31, 1112-1118.
- Posner, M.I., y Petersen, S.E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.
- Prober, D.A., Rihel, J., Onah, A.A., Sung, R.J. y Schier, A.F. (2006). Hypocretin/orexin overexpression induces an insomnia-like phenotype in zebrafish. *Journal of Neuroscience*, 26, 13400-13410.
- Provencio, I., Rodriguez, I.R., Jiang, G., Hayes, W.P., Moreira, E.F., y Rollag, M.D. (2000). A novel human opsin in the inner retina. *Journal of Neuroscience*, 20, 600-605.

- Ramanathan, L., Gulyani, S., Nienhuis, R., y Siegel, J.M. (2002). Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport*, 13, 1387-1390.
- Rammstedt, B. (2007). Who worries and who is happy? Explaining individual differences in worries and satisfaction by personality. *Personality and Individual Differences*, 43, 1626-1634.
- Randazzo, A.C., Schweitzer, P.K., Stone, K.L., Compton, J.D., y Walsh, J.K. (2000). Impaired cognitive function in insomniacs vs. normals. *Sleep*, 23, 4.
- Raymann, R.J., y Van Someren, E.J. (2007). Time-on-task impairment of psychomotor vigilance is affected by mild skin warming and changes with aging and insomnia. *Sleep*, 30, 96-103.
- Rechtschaffen, A., y Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California.
- Ree, M.J., Harvey, A.G., Blake, R., Tang, N.K., y Shawe-Taylor, M. (2005). Attempts to control unwanted thoughts in the night: development of the thought control questionnaire-insomnia revised (TCQI-R). *Behaviour Research and Therapy*, 43, 985-998.
- Reite, M., Buysse, D., Reynolds, C., y Mendelson, W. (1995). The use of polysomnography in the evaluation of insomnia. *Sleep*, 18, 58-70.
- Reppermund, S., Zihl, J., Lucae, S., Horstmann, S., Kloiber, S., Holsboer, F., y Ising, M. (2007). Persistent cognitive impairment in depression: the role of psychopathology and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system regulation. *Biological Psychiatry*, 62, 400-406.
- Revel, F.G., Gottowik, J., Gatti, S., Wettstein, J.G. y Moreau, J.L. (2009). Rodent models of insomnia: a review of experimental procedures that induce sleep disturbances. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33, 874-899.
- Reynolds, C.F. 3rd, Kupfer, D.J., Buysse, D.J., Coble, P.A., y Yeager, A. (1991). Subtyping DSM-III-R primary insomnia: a literature review by the DSM-IV Work Group on Sleep Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148, 432-438.
- Reynolds, C.F. 3rd, Redline, S., y DSM-V Sleep-Wake Disorders Workgroup and Advisors. (2010). The DSM-V sleep-wake disorders nosology: an update and an invitation to the sleep community. *Sleep*, 33, 10-11.

- Reynolds, C.F. 3rd, Taska, L.S., Sewitch, D.E., Restifo, K., Coble, P.A., y Kupfer, D.J. (1984). Persistent psychophysiologic insomnia: preliminary Research Diagnostic Criteria and EEG sleep data. *American Journal of Psychiatry*, 141, 804-805.
- Richardson, G.S. (2007). Human physiological models of insomnia. *Sleep Medicine*, 8, 9-14
- Riedel, B.W., y Lichstein, K.L. (2000). Insomnia and daytime functioning. *Sleep Medicine Reviews*, 4, 277-298.
- Riedel, B.W., Winfield, C.F., y Lichstein, K.L. (2001). First night effect and reverse first night effect in older adults with primary insomnia: does anxiety play a role? *Sleep Medicine*, 2, 125-133.
- Riemann, D., Berger, M., y Voderholzer, U. (2001). Sleep and depression, results from psychobiological studies: an overview. *Biological Psychology*, 57, 67-103.
- Riemann, D., Klein, T., Rodenbeck, A., Feige, B., Horny, A., Hummel, R., Weske, G., Al-Shajlawi, A., y Voderholzer, U. (2002). Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia. *Psychiatry Research*, 113, 17-27.
- Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., y Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Medicine Reviews*, 14, 19-31.
- Riemann, D., Voderholzer, U., Spiegelhalder, K., Hornyak, M., Buysse, D.J., Nissen, C., Hennig, J., Perlis, M.L., van Elst, L.T., y Feige, B. (2007). Chronic insomnia and MRI-measured hippocampal volumes: a pilot study. *Sleep*, 30, 955-958.
- Riemann, D., y Voderholzer, U. (2003). Primary insomnia: a risk factor to develop depression?. *Journal of Affective Disorders*, 76, 255-259.
- Ríos, M., Periañez, J.A., y Muñoz-Céspedes, J.M. (2004). Attentional control and slowness of information processing after severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 18, 257-272.
- Ríos-Lago, M. (2006). Consideraciones sobre la investigación en el contexto clínico: atención y velocidad de procesamiento. En J. Marqués González, I. Quemada Ubis, M. Ríos Lago, A. Ruano Hernández, E. Tavera Fuentes (Eds.). *Avances en Neuropsicología Clínica* (pp. 197-241). Madrid: Fundación Mapfre
- Ríos-Lago, M., Periañez, J.A., Rodríguez-Sánchez, J.M. (2008). Neuropsicología de la atención. En J. Tirapu-Ustarroz, M. Ríos-Lago, F. Maestu-Unturbe. *Manual de Neuropsicología* (pp. 149-188), Barcelona: Viguera.

- Rioux, I., Tremblay, S., y Bastien, C.H. (2006). Time estimation in chronic insomnia sufferers. *Sleep*, 29, 486-493.
- Rodenbeck, A., Cohrs, S., Jordan, W., Huether, G., Rüther, E., y Hajak, G. (2003). The sleep-improving effects of doxepin are paralleled by a normalized plasma cortisol secretion in primary insomnia. *Psychopharmacology*, 170, 423-428.
- Rodenbeck, A., Huether, G., Rüther, E., y Hajak, G. (2002). Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia. *Neuroscience Letters*, 324, 159-163.
- Rodríguez-Muñoz, A., Moreno-Jiménez, B., Fernández-Mendoza, J.J., Olavarrieta-Bernardino, S., de la Cruz-Troca, J.J., y Vela-Bueno, A. (2008). Insomnia and quality of sleep among primary care physicians: a gender perspective. *Revista de Neurología*, 47, 119-123.
- Roelofs, J., Huibers, M., Peeters, F., y Arntz, A. (2008). Effects of neuroticism on depression and anxiety: rumination as a possible mediator. *Personality and Individual Differences*, 44, 576-586.
- Roffwarg, H.P., Muzio, J.N., y Dement, W.C. (1966). Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*, 152, 604-619.
- Roger, D., Garcia de la Banda, G., Soo Lee, H., y Thor Olason, D. (2001). A factor-analytic study of cross-cultural differences in emotional rumination and emotional inhibition. *Personality and Individual Differences*, 31, 227-238.
- Rosa, R.R., y Bonnet, M.H. (2000). Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosomatic Medicine*, 62, 474-482.
- Rossi, A.F., Pessoa, L., Desimone, R., y Ungerleider, L.G. (2009). The prefrontal cortex and the executive control of attention. *Experimental Brain Research*, 192, 489-497.
- Rotenberg, V.S., Indursky, P., Kayumov, L., Sirota, P., y Melamed, Y. (2000). The relationship between subjective sleep estimation and objective sleep variables in depressed patients. *International Journal of Psychophysiology*, 37, 291-297.
- Roth, T., Kramer, M., y Lutz, T. (1976). The nature of insomnia: a descriptive summary of a sleep clinic population. *Comprehensive Psychiatry*, 17, 217-220.
- Roth, T., Rogowski, R., Hull, S., Schwartz, H., Koshorek, G., Corser, B., Seiden, D., y Lankford, A. (2007). Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in adults with primary insomnia. *Sleep*, 30, 1555-1561.

- Roth, T., Zammit, G., Lankford, A., Mayleben, D., Stern, T., Pitman, V., Clark, D., y Werth, J.L. (2010). Nonrestorative sleep as a distinct component of insomnia. *Sleep*, en prensa.
- Sagaspe, P., Sanchez-Ortuño, M., Charles, A., Taillard, J., Valtat, C., Bioulac, B., y Philip, P. (2006). Effects of sleep deprivation on Color-Word, Emotional, and Specific Stroop interference and on self-reported anxiety. *Brain and Cognition*, 60, 76-87.
- Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R.M., Tanaka, H., Williams, S.C., Richardson, J.A., Kozlowski, G.P., Wilson, S., Arch, J.R., Buckingham, R.E., Haynes, A.C., Carr, S.A., Annan, R.S., McNulty, D.E., Liu, W.S., Terrett, J.A., Elshourbagy, N.A., Bergsma, D.J. y Yanagisawa, M. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92, 573-85
- Sakurai, T. (2007). The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 171-181.
- Saletu-Zyhlarz, G., Saletu, B., Anderer, P., Brandstätter, N., Frey, R., Gruber, G., Klösch, G., Mandl, M., Grünberger, J., y Linzmayer, L. (1997). Nonorganic insomnia in generalized anxiety disorder. 1. Controlled studies on sleep, awakening and daytime vigilance utilizing polysomnography and EEG mapping. *Neuropsychobiology*, 36, 117-129.
- Salin-Pascual, R.J., Roehrs, T.A., Merlotti, L.A., Zorick, F., y Roth, T. (1992). Long-term study of the sleep of insomnia patients with sleep state misperception and other insomnia patients. *American Journal of Psychiatry*, 149, 904-908.
- Salkovskis, P. M. (1996). *Frontiers of cognitive therapy*. New York: Guilford.
- Sánchez-Cubillo, I., Periañez, J.A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J.M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., Barceló, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 438-450.
- Sanford, L.D. (2003). Amygdalar modulation of sleep regulation: implications for insomnia. En M.P. Szuba, J.D. Kloss, D.F. Dinges (Eds.), *Insomnia: Principles and Management* (pp. 213-238), Cambridge: Cambridge University Press.
- Sanz, J., García Vera, M.P., Espinosa, R., Fortún, M., y Vázquez, C. (2005). Adaptación española del inventario para la depresión de Beck - II (BDI - II): 3. Propiedades

- psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica y Salud: Revista de Psicología Clínica y Salud*, 16, 121-142.
- Saper, C.B., Chou, T.C., y Scammell, T.E. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neuroscience*, 24, 726-731.
- Saper, C.B., Scammell, T.E., y Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437, 1257-1263.
- Savard, J., Villa, J., Ivers, H., Simard, S., y Morin, C.M. (2009). Prevalence, natural course, and risk factors of insomnia comorbid with cancer over a 2-month period. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 5233-5239.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., Klimesch, W., Saletu, B., y Zeitlhofer, J. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 27, 1479-1485.
- Schabus, M. (2009). Still missing some significant ingredients. *Sleep*, 32, 291-293.
- Scharf, M., Rogowski, R., Hull, S., Cohn, M., Mayleben, D., Feldman, N., Ereshefsky, L., Lankford, A., y Roth T. (2008). Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in elderly patients with primary insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1557-1564.
- Scharf, M.B., McDannold, M.D., Stover, R., Zaretsky, N., y Berkowitz, D.V. (1997). Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns of hot-flush events during sleep in postmenopausal women: a pilot study. *Clinical Therapeutics*, 19, 304-311.
- Schiff, I., Regestein, Q., Tulchinsky, D., y Ryan, K.J. (1979). Effects of estrogens on sleep and psychological state of hypogonadal women. *Journal of the American Medical Association*, 242, 2405-2407.
- Schneider, C., Fulda, S., y Schulz, H. (2004). Daytime variation in performance and tiredness/sleepiness ratings in patients with insomnia, narcolepsy, sleep apnea and normal controls. *Journal of Sleep Research*, 13, 373-383.
- Schneider-Helmert, D. (1987). Twenty-four-hour sleep-wake function and personality patterns in chronic insomniacs and healthy controls. *Sleep*, 10, 452-462.
- Schneider-Helmert, D., y Kumar, A. (1995). Sleep, its subjective perception, and daytime performance in insomniacs with a pattern of alpha sleep. *Biological Psychiatry*, 37, 99-105.
- Schwartz, B., Guilbaud, G., y Fischgold, H. (1963). Electroencephalographic studies on nocturnal sleep. I. Chronic "insomnia". *Presse Medicale*, 71, 1474-1476.

- Schwartz, S., McDowell, A.W., Cole, S.R., Cornoni-Huntley, J., Hays, J.C., y Blazer, D. (1999). Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *Journal of Psychosomatic Research*, 47, 313-333.
- Seidel, W.F., Ball, S., Cohen, S., Patterson, N., Yost, D., y Dement, W.C. (1984). Daytime alertness in relation to mood, performance, and nocturnal sleep in chronic insomniacs and noncomplaining sleepers. *Sleep*, 7, 230-238.
- Semler, C.N., y Harvey, A.G. (2006). Daytime functioning in primary insomnia: does attentional focus contribute to real or perceived impairment?. *Behavioral Sleep Medicine*, 4, 85-103.
- Sexton-Radek, K., Urban, A., y Pichler-Maury, R. (2007). Utility of personality measurement of clinic patients with insomnia. *Perceptual and Motor Skills*, 104, 677-686.
- Sforza, E., y Haba-Rubio, J. (2006). Event-related potentials in patients with insomnia and sleep-related breathing disorders: evening-to-morning changes. *Sleep*, 29, 805-813.
- Shallice, T., y Burgess, P.W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114, 727-741.
- Shaver, J.L., Johnston, S.K., Lentz, M.J., y Landis, C.A. (2002). Stress exposure, psychological distress, and physiological stress activation in midlife women with insomnia. *Psychosomatic Medicine*, 64, 793-802.
- Shealy, R.C., Lowe, J.D., y Ritzler, B.A. (1980). Sleep onset insomnia: personality characteristics and treatment outcome. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 48, 659-661.
- Shearer, W.T., Reuben, J.M., Mullington, J.M., Price, N.J., Lee, B.N., Smith, E.O., Szuba, M.P., Van Dongen, H.P., y Dinges D.F. (2001). Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107, 165-170.
- Shekleton, J.A., Rogers, N.L., y Rajaratnam, S.M. (2010). Searching for the daytime impairments of primary insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 14, 47-60.
- Sheridan, L.K., Fitzgerald, H.E., Adams, K.M., Nigg, J.T., Martel, M.M., Puttler, L.I., Wong, M.M., y Zucker, R.A. (2006). Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 23-28.

- Sherin, J.E., Elmquist, J.K., Torrealba, F., y Saper, C.B. (1998). Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *Journal of Neuroscience*, 18, 4705-4721.
- Siegel, J.M. (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437, 1264-1271.
- Siegel, J.M. (2005). REM sleep. En M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (Eds), *Principles and practice of sleep medicine*, 4th Edition (pp. 120-135). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Silva, G.E., Goodwin, J.L., Sherrill, D.L., Arnold, J.L., Bootzin, R.R., Smith, T., Walsleben, J.A., Baldwin, C.M., y Quan, S.F. (2007). Relationship between reported and measured sleep times: the sleep heart health study (SHHS). *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3, 622-630.
- Sivan, A. B. (1992). *Benton Visual Retention Test (5th Edition)*, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digits Modalities Test*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Smith, M.T., Perlis, M.L., Chengazi, V.U., Pennington, J., Soeffing, J., Ryan, J.M., y Giles, D.E. (2002). Neuroimaging of NREM sleep in primary insomnia: a preliminary, Tc-99-HMPAO single photon emission computed tomography study. *Sleep*, 25, 325-335.
- Smith, M.T., Perlis, M.L., Park, A., Smith, M.S., Pennington, J., Giles, D.E., y Buysse, D.J. (2002). Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *American Journal of Psychiatry*, 159, 5-11.
- Smith, M.T., y Perlis, M.L. (2005). NREM sleep cerebral blood flow before and after behavior therapy for chronic insomnia: preliminary single photon emission computed tomography (SPECT) data. *Sleep Medicine*, 6, 93-94.
- Smith, S., y Trinder, J. (2000). The effect of arousals during sleep onset on estimates of sleep onset latency. *Journal of Sleep Research*, 9, 129-135.
- Spiegel, K., Leproult, R., Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354, 1435-1439.
- Spiegelhalter, K., Espie, C., Nissen, C., y Riemann, D. (2008). Sleep-related attentional bias in patients with primary insomnia compared with sleep experts and healthy controls. *Journal of Sleep Research*, 17, 191-196.

- Spiegelhalder, K., Espie, C., y Riemann, D. (2009). Is sleep-related attentional bias due to sleepiness or sleeplessness?. *Cognition Emotion*, 23, 541-550.
- Spiegelhalder, K., Kyle, S.D., Feige, B., Prem, M., Nissen, C., Espie, C.A., y Riemann, D. (2010). The impact of sleep-related attentional bias on polysomnographically measured sleep in primary insomnia. *Sleep*, 33, 107-112.
- Spielman, A.J., y Glovinsky, P.B. (1991). Introduction: the varied nature of insomnia. En P.J. Hauri (Ed.), *Case studies in insomnia* (pp. 1-15), New York: Plenum.
- Spielman, A.J., Caruso, L.S., y Glovinsky, P.B. (1987). A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatry Clinics of North America*, 10, 541-553.
- Spinweber, C.L., Johnson, L.C., y Chin, L.A. (1985). Disqualified and qualified poor sleepers: subjective and objective variables. *Health Psychology*, 4, 569-578.
- Stepanski, E., Zorick, F., Roehrs, T., Young, D., y Roth, T. (1988). Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep*, 11, 54-60.
- Stepanski, E., Koshorek, G., Zorick, F., Glinn, M., Roehrs, T., y Roth, T. (1989). Characteristics of individuals who do or do not seek treatment for chronic insomnia. *Psychosomatics*, 30, 421-427.
- Stepanski, E., Glinn, M., Zorick, F., Roehrs, T., y Roth, T. (1994). Heart rate changes in chronic insomnia. *Stress Medicine*, 10, 261-266.
- Stepanski, E., Zorick, F., Roehrs, T., y Roth, T. (2000). Effects of sleep deprivation on daytime sleepiness in primary insomnia. *Sleep*, 23, 215-219.
- Stepanski, E.J., y Wyatt, J.K. (2003). Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 7, 215-225.
- Stepanski, E.J., y Rybarczyk, B. (2006). Emerging research on the treatment and etiology of secondary or comorbid insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 10, 7-18.
- Steriade, M., y McCarley, R.W. (2005). *Brain control of wakefulness and sleep*, New York: Kluwer Academic/Plenum Publisher.
- Steriade, M., McCormick, D.A., y Sejnowski, T.J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262, 679-685.
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437, 1272-1278.
- Stoller, M.K. (1994). Economic effects of insomnia. *Clinical Therapeutics*, 16, 873-897.
- Stone, K.C., Taylor, D.J., McCrae, C.S., Kalsekar, A., y Lichstein, K.L. (2008). Nonrestorative sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 12, 275-288.

- Strauss, E., Sherman, E.M.S., Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary (3rd Edition)*, New York: Oxford University Press.
- Strelau, J., Eysenck, H.J. (1987). *Personality Dimensions and Arousal*, New York: Plenum Press.
- Strogatz, S.H., Kronauer, R.E., y Czeisler, C.A. (1987). Circadian pacemaker interferes with sleep onset at specific times each day: role in insomnia. *American Journal of Physiology*, 253, 172-178.
- Su, T.P., Huang, S.R., y Chou, P. (2004). Prevalence and risk factors of insomnia in community-dwelling Chinese elderly: a Taiwanese urban area survey. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38, 706-713.
- Sugerman, J.L., Stern, J.A., y Walsh, J.K. (1985). Daytime alertness in subjective and objective insomnia: some preliminary findings. *Biological Psychiatry*, 20, 741-750.
- Suka, M., Yoshida, K., y Sugimori, H. (2003). Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *Journal of Occupational Health*, 45, 344-350.
- Summers, M.O., Crisostomo, M.I., y Stepanski, E.J. (2006). Recent developments in the classification, evaluation, and treatment of insomnia. *Chest*, 130, 276-286.
- Suntsova, N., Guzman-Marin, R., Kumar, S., Alam, M.N., Szymusiak, R., y McGinty, D. (2007). The median preoptic nucleus reciprocally modulates activity of arousal-related and sleep-related neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *Journal of Neuroscience*, 27, 1616-1630.
- Szelenberger, W., y Niemcewicz, S. (2000). Severity of insomnia correlates with cognitive impairment. *Acta Neurobiologica Experimental*, 60, 373.
- Tallis, F., Eysenck, M. y Mathews, A. (1992). A questionnaire for the measurement of nonpathological worry. *Personality and Individual Differences*, 13, 161-168.
- Tan, T.L., Kales, J.D., Kales, A., Soldatos, C.R., y Bixler, E.O. (1984). Biopsychobehavioral correlates of insomnia. IV: Diagnosis based on DSM-III. *American Journal of Psychiatry*, 141, 357-362.
- Tang, N.K., Anne Schmidt, D., y Harvey A.G. (2007). Sleeping with the enemy: clock monitoring in the maintenance of insomnia. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 38, 40-55.
- Tang, N.K., y Harvey, A.G. (2005). Time estimation ability and distorted perception of sleep in insomnia. *Behavioral Sleep Medicine*, 3, 134-150.

- Tang, N.K., y Harvey, A.G. (2006). Altering misperception of sleep in insomnia: behavioral experiment versus verbal feedback. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 74, 767-776.
- Tang, N.K., Wright, K.J., y Salkovskis, P.M. (2007). Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *Journal of Sleep Research*, 16, 85-95.
- Taylor, D.J., Lichstein, K.L., y Durrence, H.H. (2003). Insomnia as a health risk factor. *Behavioral Sleep Medicine*, 1, 227-247.
- Taylor, D.J., Lichstein, K.L., Durrence, H.H., Reidel, B.W., y Bush, A.J. (2005). Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*, 28, 1457-1464.
- Taylor, D.J., Mallory, L.J., Lichstein, K.L., Durrence, H.H., Riedel, B.W., y Bush, A.J. (2007). Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*, 30, 213-218.
- Taylor, L.M., Espie, C.A., y White, C.A. (2003). Attentional bias in people with acute versus persistent insomnia secondary to cancer. *Behavioral Sleep Medicine*, 1, 200-212.
- Ten Have, T.R., y Bixler, E.O. (1997). Modelling population heterogeneity in sensitivity and specificity of a multi-stage screen for obstructive sleep apnoea. *Statistics in Medicine*, 16, 1995-2008.
- Terzano, M.G., Mancina, D., Salati, M.R., Costani, G., Decembrino, A., y Parrino, L. (1985). The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep*, 8, 137-145.
- Terzano, M.G., Parrino, L., Fioriti, G., Orofiamma, B., y Depoortere, H. (1990). Modifications of sleep structure induced by increasing levels of acoustic perturbation in normal subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76, 29-38.
- Terzano, M.G., Parrino, L., Sherieri, A., Chervin, R., Chokroverty, S., Guilleminault, C., Hirshkowitz, M., Mahowald, M., Moldofsky, H., Rosa, A., Thomas, R., y Walters, A. (2001). Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Medicine*, 2, 537-553.
- Terzano, M.G., Parrino, L., Spaggiari, M.C., Palomba, V., Rossi, M., y Smerieri, A. (2003). CAP variables and arousals as sleep electroencephalogram markers for primary insomnia. *Clinical Neurophysiology*, 114, 1715-1723.

- Thase, M.E. (2006). Treatment and issues related to sleep and depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 46-50.
- Thomson, J., y Oswald, I. (1977). Effect of oestrogen on the sleep, mood, and anxiety of menopausal women. *British Medical Journal*, 2, 1317-1319.
- Tirapu-Ustárrroz, J., Muñoz-Céspedes, J.M., Pelegrín-Valero, C., y Albéniz-Ferreras, A. (2005). A proposal for a protocol for use in the evaluation of the executive functions. *Revista de Neurología*, 41, 177-186.
- Tsuchiyama, K., Nagayama, H., Kudo, K., Kojima, K., y Yamada, K. (2003). Discrepancy between subjective and objective sleep in patients with depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57, 259-264.
- Tsushima, W.T., y Ingolfsdottir, E. (2004). MMPI-2 scores of patients with insomnia. *Psychological Reports*, 94, 267-72.
- Tucker, A.M., Whitney, P., Belenky, G., Hinson, J.M., y Van Dongen, H.P. (2010). Effects of sleep deprivation on dissociated components of executive functioning. *Sleep*, 33, 47-57.
- Turek, F.W., Dugovic, C. y Laposky, A. (2005). Master circadian clock, master circadian rhythm. En M.H. Kryger, T. Roth, y W.C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine, 4th Edition* (pp. 318-320). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- U.S. Department of Health and Human Services (DHHS), National Center for Health Statistics. (1996). *Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. NHANES III laboratory data file*. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention.
- van de Laar, M., Verbeek, I., Pevernagie, D., Aldenkamp, A. y Overeem, S. (2010). The role of personality traits in insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 14, 61-68.
- Van Den Berg, J.F., Van Rooij, F.J., Vos, H., Tulen, J.H., Hofman, A., Miedema, H.M., Neven, A.K. y Tiemeier, H. (2008). Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons. *Journal of Sleep Research*, 17, 295-302.
- Van Der Werf, Y.D., Altena, E., Schoonheim, M.M., Sanz-Arigita, E.J., Vis, J.C., De Rijke, W. y Van Someren, E.J. (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature Neuroscience*, 12, 122-123.

- Van Egeren, L., Haynes, S.N., Franzen, M. y Hamilton, J. (1983). Presleep cognitions and attributions in sleep-onset insomnia. *Journal of Behavioral Medicine*, 6, 217-232.
- Vanable, P.A., Aikens, J.E., Tadimeti, L., Caruana-Montaldo, B. y Mendelson, W.B. (2000). Sleep latency and duration estimates among sleep disorder patients: variability as a function of sleep disorder diagnosis, sleep history, and psychological characteristics. *Sleep*, 23, 71-79.
- Varkevisser, M. y Kerkhof, G.A. (2005). Chronic insomnia and performance in a 24-h constant routine study. *Journal of Sleep Research*, 14, 49-59.
- Varkevisser, M., Van Dongen, H.P. y Kerkhof, G.A. (2005). Physiologic indexes in chronic insomnia during a constant routine: evidence for general hyperarousal? *Sleep*, 28, 1588-1596.
- Varkevisser, M., Van Dongen, H.P., Van Amsterdam, J.G. y Kerkhof, G.A. (2007). Chronic insomnia and daytime functioning: an ambulatory assessment. *Behavioral Sleep Medicine*, 5, 279-296.
- Vázquez, C., y Muñoz, M. (2002). *Entrevista diagnóstica en salud mental*. Madrid: Síntesis
- Vela-Bueno, A. (1996). Insomnio y trastornos del ritmo vigilia-sueño. En M.J. Ramos-Platón (Ed.), *Sueño y procesos cognitivos* (pp. 209-231), Madrid: Síntesis.
- Vela-Bueno, A., De Iceta, M. y Fernández, C. (1999). Prevalencia de los trastornos del sueño en Madrid, España. *Gaceta Sanitaria*, 13, 441-448.
- Vela-Bueno, A., Olavarrieta-Bernardino, S. y Fernández-Mendoza, J. (2007). Melatonin, sleep, and sleep disorders. *Sleep Medicine Clinics*, 2, 303-312.
- Vela-Bueno A, Fernandez-Mendoza J, Olavarrieta-Bernardino S, Vgontzas AN, Bixler EO, de la Cruz-Troca JJ, Rodriguez-Muñoz A, Oliván-Palacios J. (2008a). Sleep and behavioral correlates of napping among young adults: a survey of first-year university students in Madrid, Spain. *Journal of American College Health*, 57, 150-158.
- Vela-Bueno, A., Moreno-Jiménez, B., Rodríguez-Muñoz, A., Olavarrieta-Bernardino, S., Fernández-Mendoza, J., De la Cruz-Troca, J.J., Bixler, E.O., y Vgontzas, A.N. (2008b). Insomnia and sleep quality among primary care physicians with low and high burnout levels. *Journal of Psychosomatic Research*, 64, 435-442.

- Vela-Bueno, A., Fernández-Mendoza, J., y Olavarrieta-Bernardino, S. (2009). Trastornos del sueño y del ciclo sueño-vigilia. En T. Palomo, y M.A. Jiménez-Arriero (Eds.) *Manual de Psiquiatría* (pp. 517-526), Madrid: Grupo ENE.
- Verstraeten, E., y Cluydts, R. (2004). Executive control of attention in sleep apnea patients: theoretical concepts and methodological considerations. *Sleep Medicine Reviews*, 8, 257-267.
- Vgontzas, A.N., Bixler, E.O., Kales, A., Manfredi, R.L., y Tyson, K. (1994). Validity and clinical utility of sleep laboratory criteria for insomnia. *International Journal of Neuroscience*, 77, 11-21.
- Vgontzas, A.N., Kales, A., Bixler, E.O., Manfredi, R.L., y Vela-Bueno, A. (1995). Usefulness of polysomnographic studies in the differential diagnosis of insomnia. *International Journal of Neuroscience*, 82, 47-60.
- Vgontzas, A.N., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., Kales, A., Tyson, K., y Chrousos, G.P. (1997). Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 1313-1316.
- Vgontzas, A.N., Tsigos, C., Bixler, E.O., Stratakis, C.A., Zachman, K., Kales, A., Vela-Bueno, A., y Chrousos, G.P. (1998). Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. *Journal of Psychosomatic Research*, 45, 21-31.
- Vgontzas, A.N., Mastorakos, G., Bixler, E.O., Kales, A., Gold, P.W., y Chrousos, G.P. (1999a). Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 51, 205-215.
- Vgontzas, A.N., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., Lotsikas, A., Zachman, K., Kales, A., Prolo, P., Wong, M.L., Licinio, J., Gold, P.W., Hermida, R.C., Mastorakos, G., y Chrousos, G.P. (1999b). Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84, 2603-2607.
- Vgontzas, A.N., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., Hopper, K., Lotsikas, A., Lin, H.M., Kales, A., y Chrousos, G.P. (2000). Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relations with visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 1151-1158.
- Vgontzas, A.N., Bixler, E.O., Lin, H.M., Prolo, P., Mastorakos, G., Vela-Bueno, A., Kales, A., y Chrousos, G.P. (2001a). Chronic insomnia is associated with

- nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 3787-3794.
- Vgontzas, A.N., Bixler, E.O., Wittman, A.M., Zachman, K., Lin, H.M., Vela-Bueno, A., Kales, A., y Chrousos, G.P. (2001b). Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 1489-1495.
- Vgontzas, A.N., Legro, R.S., Bixler, E.O., Grayev, A., Kales, A., y Chrousos, G.P. (2001c). Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 517-520.
- Vgontzas, A.N., y Chrousos, G.P. (2002). Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 31, 15-36.
- Vgontzas, A.N., Zoumakis, M., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., Prolo, P., Lin, H.M., Vela-Bueno, A., Kales, A., y Chrousos, G.P. (2002). Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. *Metabolism*, 51, 887-892.
- Vgontzas, A.N. (2004). Understanding insomnia in the primary care setting: a new model. *Insomnia Series*, 9, 1-7.
- Vgontzas, A.N., Zoumakis, E., Bixler, E.O., Lin, H.M., Follett, H., Kales, A., y Chrousos, G.P. (2004). Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 2119-2126.
- Vgontzas, A.N., Bixler, E.O., Lin, H.M., Prolo, P., Trakada, G., y Chrousos, G.P. (2005). IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*, 12, 131-140.
- Vgontzas, A.N., Pejovic, S., Zoumakis, E., Lin, H.M., Bixler, E.O., Basta, M., Fang, J., Sarrigiannidis, A., y Chrousos, G.P. (2007). Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 292, 253-261.

- Vgontzas, A.N., Lin, H.M., Papaliaga, M., Calhoun, S., Vela-Bueno, A., Chrousos, G.P., y Bixler, E.O. (2008). Short sleep duration and obesity: the role of emotional stress and sleep disturbances. *International Journal of Obesity*, 32, 801-809.
- Vgontzas, A.N., Liao, D., Bixler, E.O., Chrousos, G.P., y Vela-Bueno, A. (2009a). Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*, 32, 491-497.
- Vgontzas, A.N., Liao, D., Pejovic, S., Calhoun, S., Karataraki, M., y Bixler, E.O. (2009b). Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care*, 32, 1980-1985.
- Vignola, A., Lamoureux, C., Bastien, C.H., y Morin, C.M. (2000). Effects of chronic insomnia and use of benzodiazepines on daytime performance in older adults. *Journal of Gerontology Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 55, 54-62.
- Vincent, N.K., y Walker, J.R. (2000). Perfectionism and chronic insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 49, 349-354.
- Von Economo, C. (1930). Sleep as a problem of localization. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 71, 249-259.
- Von Korff, M., y Simon, G. (1996). The relationship between pain and depression. *British Journal of Psychiatry*, 30, 101-108.
- Voss, U., Kolling, T., y Heidenreich, T. (2006). Role of monitoring and blunting coping styles in primary insomnia. *Psychosomatic Medicine*, 68, 110-115.
- Waksberg, J. (1978). Sampling methods for random digit dialing. *Journal of the American Statistical Association*, 73, 40-46.
- Walker, M.P. (2008). Cognitive consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Medicine*, 9, 29-34.
- Walsh, J.K., y Engelhardt, C.L. (1999). The direct economic costs of insomnia in the United States for 1995. *Sleep*, 22, 386-393.
- Wang, J., Rao, H., Wetmore, G.S., Furlan, P.M., Korczykowski, M., Dinges, D.F., y Detre, J.A. (2005). Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 102, 17804-17809.
- Wang, L., Kakigi, R., y Hoshiyama, M. (2001). Neural activities during Wisconsin Card Sorting Test: MEG observation. *Brain Research Cognitive Brain Research*, 12, 19-31.

- Wang, W., Zhu, S.Z., Pan, L.C., Hu, A.H., y Wang, Y.H. (2001). Mismatch negativity and personality traits in chronic primary insomnia. *Functional Neurology*, 16, 3-10.
- Waters, W.F., Adams, S.G. Jr, Binks, P., y Varnado, P. (1993). Attention, stress and negative emotion in persistent sleep-onset and sleep-maintenance insomnia. *Sleep*, 16, 128-136.
- Watkins, E., Moulds, M., y Mackintosh, B. (2005). Comparisons between rumination and worry in non-clinical population. *Behaviour Research and Therapy*, 43, 1577-1585.
- Watkins, E. (2008). Constructive and unconstructive repetitive thought. *Psychological Bulletin*, 139, 163-206.
- Watson, N.F., Goldberg, J., Arguelles, L., y Buchwald, D. (2006). Genetic and environmental influences on insomnia, daytime sleepiness, and obesity in twins. *Sleep*, 29, 645-649.
- Watts, F.N., Coyle, K., y East, M.P. (1994). The contribution of worry to insomnia. *British Journal of Clinical Psychology*, 33, 211-220.
- Wauquier, A., Aloe, L., y Declerck, A. (1995). K-complexes: are they signs of arousal or sleep protective? *Journal of Sleep Research*, 4, 138-143.
- Weissman, M.M., Greenwald, S., Niño-Murcia, G., y Dement, W.C. (1997). The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders. *General Hospital Psychiatry*, 19, 245-250.
- Wells, A. (1999). A metacognitive model and therapy for generalized anxiety disorder. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 6, 86-95.
- Wilson, M.A., y McNaughton, B.L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265, 676-685.
- Winkelman, J.W., Buxton, O.M., Jensen, J.E., Benson, K.L., O'Connor, S.P., Wang, W., y Renshaw, P.F. (2008). Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Sleep*, 31, 1499-1506.
- Winsky-Sommerer, R., Yamanaka, A., Diano, S., Borok, E., Roberts, A.J., Sakurai, T., Kilduff, T.S., Horvath, T.L., de Lecea, L. (2004). Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *Journal of Neuroscience*, 24, 439-448.

- Winsky-Sommerer, R., Boutrel, B. y de Lecea, L. (2005). Stress and arousal: the corticotrophin-releasing factor/hypocretin circuitry. *Molecular Neurobiology*, 32, 285–294.
- Woods, H., Steele, A.J., Biello, S.M., y Espie, C.A. (2008). Selective attention to sleep is not an artefact of sleep complaint in insomnia: a study with pregnant and postpartum women. *Journal of Sleep Research*, 17, 13.
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*, Geneva: World Health Organization.
- Yokogawa, T., Marin, W., Faraco, J., Pézeron, G., Appelbaum, L., Zhang, J., Rosa, F., Mourrain, P. y Mignot, E. (2007). Characterization of sleep in zebrafish and insomnia in hypocretin receptor mutants. *PLoS Biology*, 5, 277.
- Yang, C.M., y Lo, H.S. (2007). ERP evidence of enhanced excitatory and reduced inhibitory processes of auditory stimuli during sleep in patients with primary insomnia. *Sleep*, 30, 585-592.
- Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., y Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal Medicine*, 328, 1230-1235.
- Young, T., Rabago, D., Zgierska, A., Austin, D., y Laurel, F. (2003). Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*, 26, 667-672.
- Zakzanis, K.K., Mraz, R., y Graham, S.J. (2005). An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*, 43, 1878-1886.
- Zammit, G.K. (1988). Subjective ratings of the characteristics and sequelae of good and poor sleep in normals. *Journal of Clinical Psychology*, 44, 123-130.
- Zammit, G.K., Weiner, J., Damato, N., Sillup, G.P., y McMillan, C.A. (1999). Quality of life in people with insomnia. *Sleep*, 22, 379-385.
- Zhang, B., y Wing, Y.K. (2006). Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*, 29, 85-93.
- Zoccola, P.M., Dickerson, S.S., y Lam, S. (2009). Rumination predicts longer sleep onset latency after an acute psychosocial stressor. *Psychosomatic Medicine*, 71, 771-775.
- Zubin, J., y Spring, B. (1977). Vulnerability: a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86, 103-26.

Anexo 1

International Classification of Sleep Disorders
2nd edition (ICSD-2)
(American Academy of Sleep Medicine, 2005)

I. Insomnias

1. Adjustment Insomnia (Acute Insomnia)
 2. Psychophysiological Insomnia
 3. Paradoxical Insomnia
 4. Idiopathic Insomnia
 5. Insomnia Due to Mental Disorder
 6. Inadequate Sleep Hygiene
 7. Behavioral Insomnia of Childhood
 8. Insomnia Due to Drug or Substance
 9. Insomnia Due to Medical Condition
 10. Insomnia Not Due to Substance or Known Physiological Condition, Unspecified (Nonorganic Insomnia, NOS)
 11. Physiological (Organic) Insomnia, Unspecified
-

II. Sleep Related Breathing Disorders

1. Central Sleep Apnea Syndrome
 - a. Primary Central Sleep Apnea
 - b. Central Sleep Apnea Due to Cheyne Stokes Breathing Pattern
 - c. Central Sleep Apnea Due to High-Altitude Periodic Breathing
 - d. Central Sleep Apnea Due to Medical Condition Not Cheyne Stokes
 - e. Central Sleep Apnea Due to Drug or Substance
 - f. Primary Sleep Apnea of Infancy (Formerly Primary Sleep Apnea of Newborn)
 2. Obstructive Sleep Apnea Syndrome
 - a. Obstructive Sleep Apnea, Adult
 - b. Obstructive Sleep Apnea, Pediatric
 3. Sleep Related Hypoventilation Syndrome/ Hypoxemic Syndromes
 - a. Sleep Related Nonobstructive Alveolar Hypoventilation, Idiopathic
 - b. Congenital Central Alveolar Hypoventilation Syndrome
-

-
4. Sleep Related Hypoventilation/ Hypoxemia Due to Medical Condition
 - a. Sleep Related Hypoventilation/ Hypoxemia Due to Pulmonary Parenchymal or Vascular Pathology
 - b. Sleep Related Hypoventilation/ Hypoxemia Due to Lower Airways Obstruction
 - c. Sleep Related Hypoventilation/ Hypoxemia Due to Neuromuscular and Chest Wall Disorders
 5. Other Sleep Related Breathing Disorder
 - a. Sleep Apnea/ Sleep Related Breathing Disorder, Unspecified
-

III. Hypersomnias of Central Origin

1. Narcolepsy with Cataplexy
 2. Narcolepsy without Cataplexy
 3. Narcolepsy Due to Medical Condition
 4. Narcolepsy, Unspecified
 5. Recurrent Hypersomnia
 - a. Kleine-Levin Syndrome
 - b. Menstrual-Related Hypersomnia
 6. Idiopathic Hypersomnia with Long Sleep Time
 7. Idiopathic Hypersomnia without Long Sleep Time
 8. Behaviorally Induces Insufficient Sleep Syndrome
 9. Hypersomnia Due to Medical Condition
 10. Hypersomnia Due to Drug or Substance
 11. Hypersomnia Not Due to Substance or Known Physiological Condition, (Nonorganic Hypersomnia, NOS)
 12. Physiological (Organic) Hypersomnia, Unspecified (Organic Hypersomnia, NOS)
-

IV. Circadian Rhythm Sleep Disorders

1. Circadian Rhythm Sleep Disorders, Delayed Sleep-Phase Type
 2. Circadian Rhythm Sleep Disorders, Advanced Sleep-phase Type
 3. Circadian Rhythm Sleep Disorders, Irregular Sleep-Wake Type
 4. Circadian Rhythm Sleep Disorders, Free-Running Type
 5. Circadian Rhythm Sleep Disorders, Jet Lag Type
-

-
6. Circadian Rhythm Sleep Disorders, Shift Work Type
 7. Circadian Rhythm Sleep Disorders Due to Medical Condition
 8. Other Circadian Rhythm Sleep Disorders, (Circadian Rhythm Disorder, NOS)
 9. Other Circadian Rhythm Sleep Disorders Due to Drug or Substance
-

V. Parasomnias

1. Disorders of Arousal (From NREM Sleep)
 - a. Confusional Arousals
 - b. Sleepwalking
 - c. Sleep Terrors
 2. Parasomnias Usually Associated With REM Sleep
 - a. REM Sleep Behavior Disorder (Including Parasomnia Overlap Disorder and Status Dissociatus)
 - b. Recurrent Isolated Sleep Paralysis
 - c. Nightmare Disorder
 3. Other Parasomnias
 - a. Sleep Related Dissociative Disorder
 - b. Sleep Enuresis
 - c. Sleep Related Groaning (Catathrenia)
 - d. Exploding Head Syndrome
 - e. Sleep Related Hallucinations
 - f. Sleep Related Eating Disorder
 - g. Parasomnia, Unspecified
 - h. Parasomnia Due to Drug or Substance
 - i. Parasomnia Due to Medical Condition
-

VI. Sleep Related Movement Disorders

1. Restless Legs Syndrome
 2. Periodic Limb Movement Disorder
 3. Sleep Related Leg Cramps
 4. Sleep Related Bruxism
 5. Sleep Related Rhythmic Movement Disorder
-

-
6. Sleep Related Movement Disorder, Unspecified
 7. Sleep Related Movement Disorder Due to Drug or Substance
 8. Sleep Related Movement Disorder Due to Medical Condition
-

VII. Isolated Symptoms, Apparently Normal Variants and Unresolved Issues

1. Short Sleeper
 2. Long Sleeper
 3. Snoring
 4. Sleep Talking
 5. Sleep Starts (Hypnic Jerks)
 6. Benign Sleep Myoclonus of Infancy
 7. Hypnagogic Foot Tremor and Alternating Leg Muscle Activation During Sleep
 8. Propriospinal Myoclonus at Sleep Onset
 9. Excessive Fragmentary Myoclonus
-

VIII. Other Sleep Disorders

1. Other Physiological (Organic) Sleep Disorder
 2. Other Sleep Disorder Not Due to Substance or Known Physiological Condition
 3. Environmental Sleep Disorder
-

Anexo 2

Respondent:
Title: Ms Mrs Other, Specify: _____

Name: _____

Address: _____

City: _____ State: _____ Zip: _____

Marital Status

- 0 = Not Married
- 1 = Married
- 2 = Divorced
- 3 = Separated
- 4 = Widowed

YR = Year Began

Questions 1-20:

Severity

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe

Close friend or relative:
Title: Ms Mrs Other, Specify: _____

Name: _____

Address: _____

City: _____ State: _____ Zip: _____

Telephone # _____ - _____

Specify relationship _____

Prefix

Suffix

Page #

Marital Status

Age

Height (Ft.)

(In.)

(In.)

Weight

1. Do you feel drowsy or sleepy most of the day but manage to stay awake?
2. Do you have irresistible sleep attacks during the day?
3. Have you been told or are you otherwise aware that you snore?
4. Have you been told or are you aware that you stop breathing or breath irregularly?
5. Do you ever wake up in the morning with a headache?
6. Do you still feel groggy and unrefreshed after morning awakening?
7. Do you frequently sweat during your sleep?
8. Have you ever been told or are you aware that you move excessively during sleep?
9. Do you have difficulty falling asleep?
10. Do you have difficulty staying asleep?

Severity

YR

Severity

YR

Severity

YR

Severity

YR

Severity

YR

Severity

YR

Severity

YR

Severity

YR

Severity

YR

Severity

YR

Prefix

Suffix

Page #
Severity
YR

11. Do you wake in the morning earlier than desired?

Severity
YR

12. Do you feel you have insomnia?

Severity
YR

13. When awakening or in falling asleep, do you ever feel paralyzed?

Severity
YR

14. In falling asleep or awakening, do you ever see, hear or smell things that are not there?

Severity
YR

15. Do you ever lose control of your muscles (full or partial)? For example, do you ever fall to the ground?

Severity
YR

16. Night terror?

Severity
YR

17. Sleep walking?

Severity
YR

18. Bed Wetting?

Severity
YR

19. Do your sleep problems make you feel too exhausted or irritable to manage?

Severity
YR

20. Does anyone in your family (blood relatives) have any of the problems we just discussed?

Specify: _____

Prefix

Suffix

Have you ever had any of the following illnesses
or problems:

If yes:

YR = Year began

Code:

0 = No

1 = Past no treatment

2 = Past with treatment

3 = Past with hospitalization

4 = Current no treatment

5 = Current with treatment

6 = Current with hospitalization

7 = Current treatment, past hospitalization

1. Alcohol

Page #

Code

YR

2. Allergies/Asthma

Code

YR

• 3. Anemia

Code

YR

4. Anxiety

Code

YR

• 5. Birth Defect

Code

YR

• 6. Cancer or Tumor

Code

YR

• 7. Colitis

Code

YR

8. Depression

Code

YR

9. Diabetes

Code

YR

10. Drugs

Code

YR

• 11. Encephalitis

Code

YR

• 12. Epilepsy

Code

YR

13. Heart Trouble

Code

YR

Specify: _____

14. High Blood
Pressure

Code

YR

Prefix

Suffix

15. Kidney or Bladder	Page # Code YR
16. Loneliness	Code YR
17. Marital Problems	Code YR
18. Migraine	Code YR
19. Parkinson's	Code YR
20. Suicide Attempts	Code YR
21. Suicide Thoughts	Code YR
22. Rheumatism	Code YR
23. Stroke	Code YR
24. Thyroid	Code YR
25. Ulcer	Code YR
26. Other	Code YR

Specify _____

** Interview should receive special attention (9 = Yes)
before subject is contacted again.

Code

ETHNIC ORIGIN

In order to get an idea of the different ethnic groups and races that participate in this study, I would like to ask you about your ethnic background or origins. Most people in the United States have ancestors who came from other parts of the world.

Phone Number

Prefix

Suffix

Page #

0 = No 1 = Yes 9 = Refused

- R1. Are you of Spanish or Hispanic descent, that is, Mexican, Mexican American, Chicano, Puerto Rican, Cuban or Spanish?
- R2. Are you of White descent?
- R3. Are you of Black descent?
- R4. Are you of American Indian descent?
- R5. Are you of Asian descent?
- R6. Are you of other descent?

Specify _____

Please answer the following:

Prefix

Code (except for questions 2 & 7):

Suffix

0 = No

1 = Yes

1. Age of onset of menstruation?

Page #

Age

2. Do you experience symptoms of Pre Menstrual Syndrome?

Code

Code: 0 = No 1 = Mild 2 = Moderate 3 = Severe

3. Have you ever been pregnant?

Code

Number of pregnancies?

Units

Tens

Number of live births?

Units

Tens

4. Are you pregnant?

Code

5. Are you currently experiencing symptoms of menopause?

Code

If Yes: Irregular menses

Code

Palpitations

Code

Hot Flashes

Code

Mood Swings

Code

Depression

Code

Sleep Disturbance

Code

Other (specify)

Code

6. Are you currently postmenopausal?

Code

7. Have you had a hysterectomy?

Code

Code: 0 = No 1 = Total 2 = Partial

If 1 or 2, year of surgery?

Year

8. Do you take replacement hormones?

Code

List name and dose of medication

Anexo 3

FEMALE GRANT

NEUROPSYCHOLOGICAL SCREENING BATTERY
CLINICAL VERSION

SUBJECT [REDACTED] DATE 01-16-01 AGE 30

EDUCATION IN YEARS 15 VOCATION Bartender

PSYCHOLOGIST _____

MINI MENTAL STATUS EXAM

RANGE

CORRECT _____

TRAILS A & B

A - SECONDS _____

B - SECONDS _____

SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST

CORRECT _____

THURSTON FLUENCY TEST

WRITTEN _____

ORAL _____

BENTON VISUAL RETENTION TEST (FORM A)

CORRECT _____

ERRORS:

OMMISIONS _____

DISTORTIONS _____

PERSEVERATIONS _____

ROTATIONS _____

MISPLACEMENTS _____

SIZE ERROR _____

Mini-Mental State Examination¹

Patient's Name: [REDACTED] Date: 1-10-01 Patient D.O.B: 08-21-1970

Examiner's Name: _____ Vocation: Bartender Education: 15 yrs

Patient Score Maximum Score

Orientation

- 5 5 What is the (year) (season) (date) (day) (month)?
- 5 5 Where are we (country) (state) (county) (city) (clinic)?

Registration

- 3 3 Name three objects, allotting one second to say each one. Then ask the patient to name all three objects after you have said them. Give one point for each correct answer. Repeat them until he hears all three. Count trial and record number.

APPLE...BOOK...COAT

Number of trials _____

Attention and Calculation

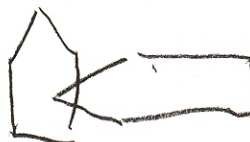
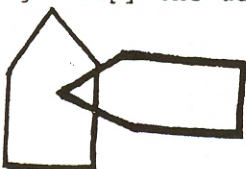
- 5 5 Begin with 100 and count backward by 7 (stop after five answers); 93, 86, 79, 72, 65. Score one point for each correct answer. If the patient will not perform this task, ask the patient to spell "WORLD" backwards (DLROW). Record the patients's spelling: DLROW Score one point for each correctly placed letter.

Recall

- 2 3 Ask the patient to repeat the objects above (see Registration). Give one point for each correct answer.

Language

- _____ 2 Naming: Show a pencil and a watch, and ask the patient to name them.
- 1 1 Repetition: Repeat the following: "No ifs, ands, or buts."
- _____ 3 Three-stage command: Follow the three-stage command. "Take a paper in your right hand; fold it in half; and put it on the table."
- 1 1 Reading: Read and obey the following: "Close your eyes".
- 1 1 Writing: Write a sentence: I love cats.
- 1 1 Copying: Copy the design of the intersecting pentagons:



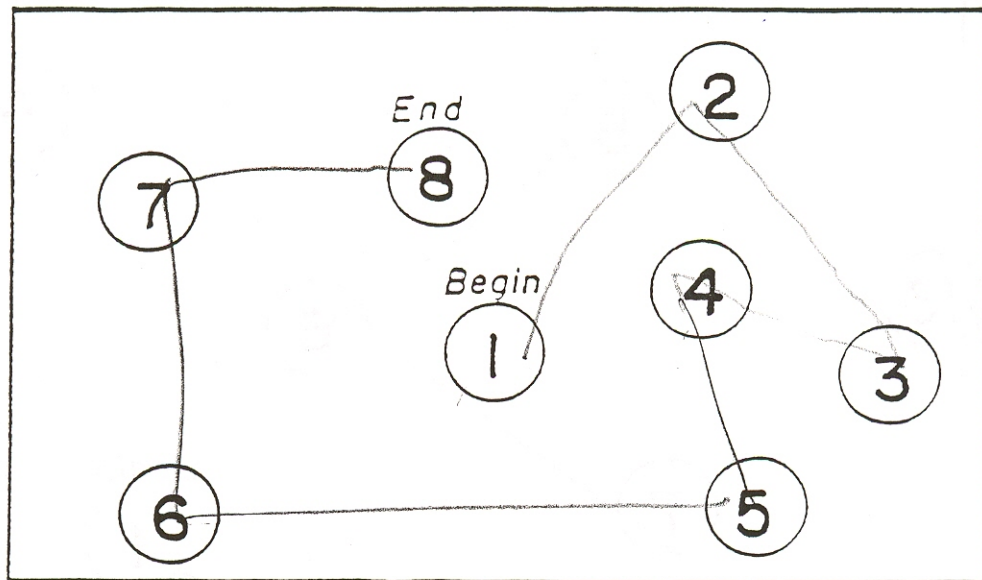
30 Total Score Possible

¹Adapted from Folstein MF. Folstein S. McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician J Psychiatr Res 1975;12:189-98.

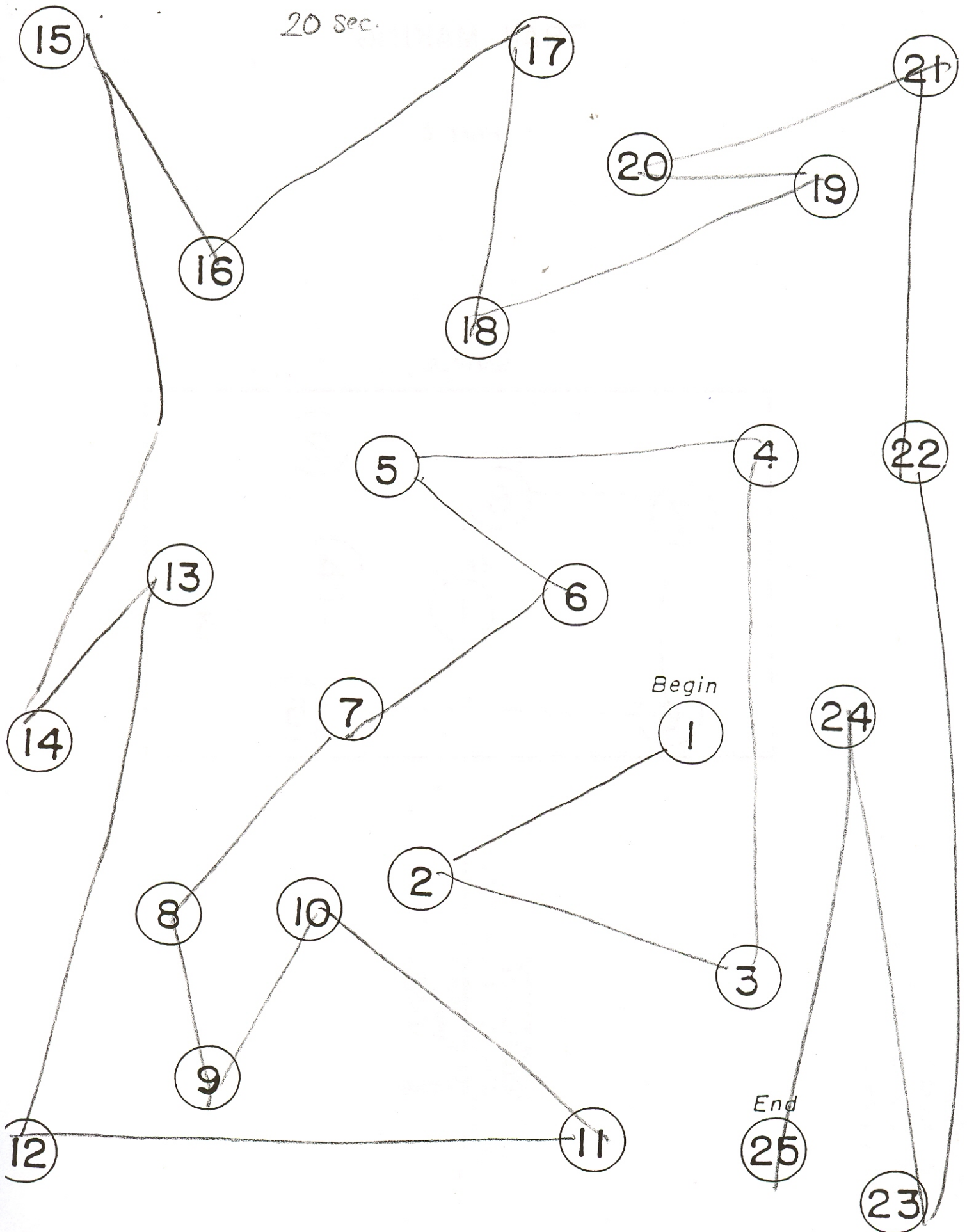
TRAIL MAKING

Part A

SAMPLE



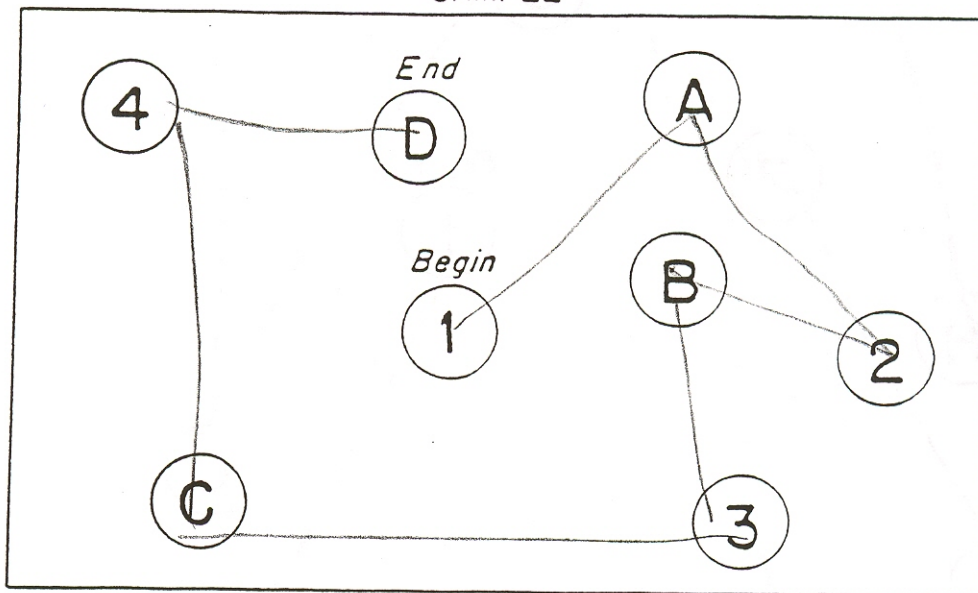
20 sec.



TRAIL MAKING

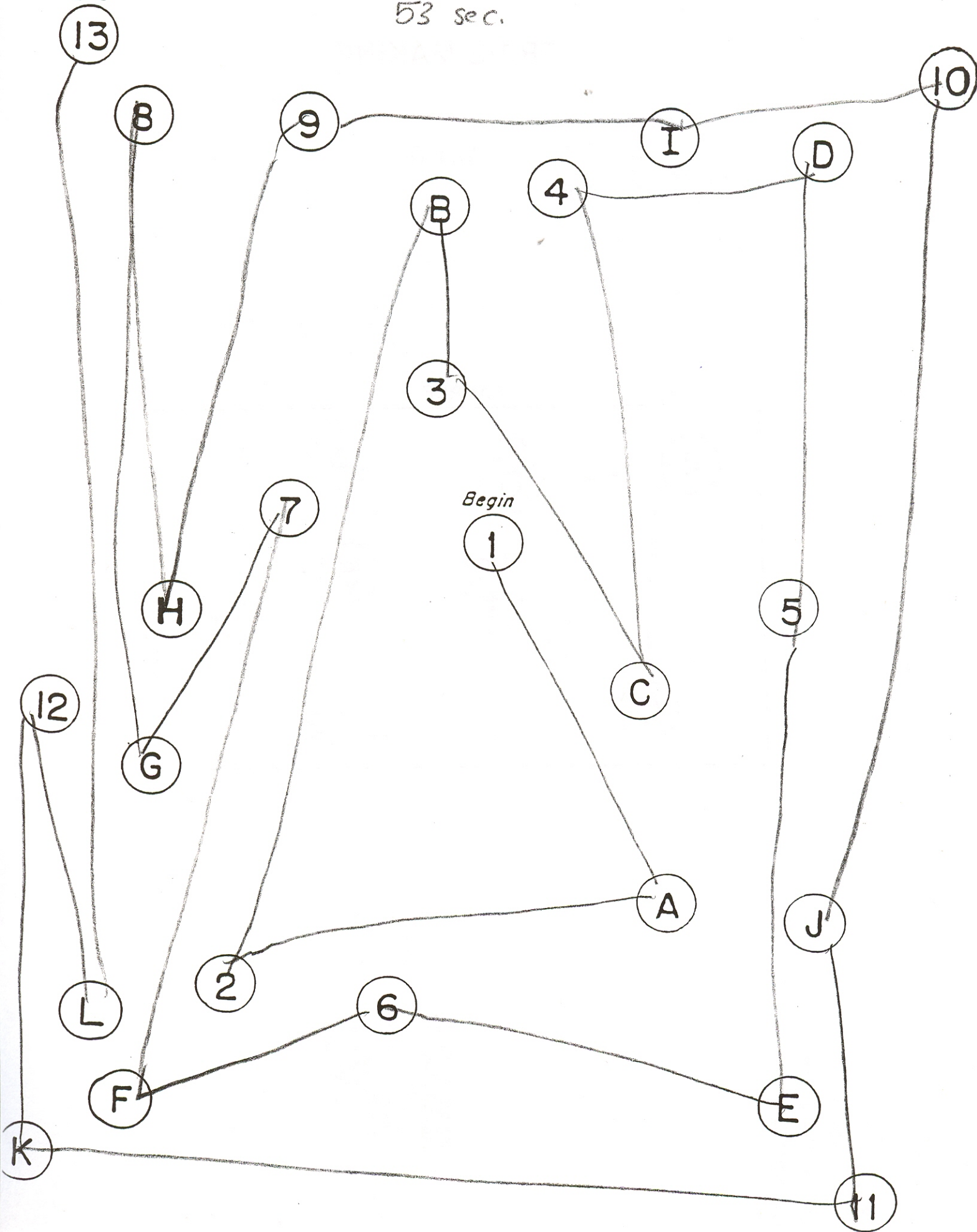
Part B

SAMPLE



End

53 sec.



KEY 3:05

(÷	┌	┐	└	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(└	÷	(┌	>	÷	┐	(>	÷	(>	(÷
1	5	2	1	3	6	2	4	1	6	2	1	6	1	2

┐	>	(÷	└	>	┌	┐	(÷	>	÷	┐	┌)
4	6	1	2	5	6	3	4	1	2	6	9	4	3	8

┐	└	+)	(┌	+	┐)	└	÷	÷	┌	┐	÷
4	5	7	8	1	3	7	4	8	5	2	9	3	4	7

÷	┐	└	(>	┐	(└	>	+	÷)	┌	>	┐
2	4	5	1	6	4	1	5	6	7	9	8	3	6	4

÷	└)	┌	>	+	┐	└	÷	┌	+	÷	÷)	(
9	5	2	3	6	7	4	5	2	3	7	9	2	9	2

>	÷	+	÷	┌	>	┐	÷	(+	÷	└	>)	┐
6	9	7	2	3	6	4	9	8	3	2	5	6	9	4

÷)	+	÷	┌	+)	└	(÷	÷	(┐	┌	>
2	8	3	9	3	3	9	5	8	9	2	8	4	3	6

└	÷	(>	┐	÷	(>	÷	+	┌	└	┐)	÷
5	2	1	6	4	2	1	6	9	7	3	5	4	8	9

ONE-MINUTE WRITTEN FLUENCY (P)

people

praise

poppy seed

planet

pompous

planes

particular

platypus

peddle

pod

perfume

plain

pi

ONE-MINUTE ORAL FLUENCY (R)

rest

right

red

round

reluctant

ramble

radiant

rodent

reptile

reckless

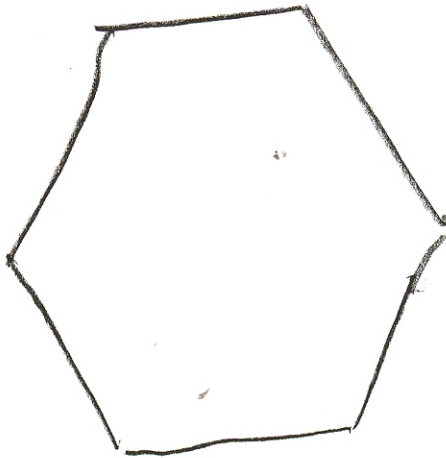
rest stop

rap

ragtime

rag

rug



~~XXXXXXXXXX~~ ~~XXXXXXXXXX~~ 01-16-01

